Abbauversuche

an Calotropis-Cardenoliden

von

Erika von Harsdorf

aus Nürnberg

Erlangen 1963

1963 № 187

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536528_0048

ABBAUVERSUCHE AN
CALOTROPIS-CARDENOLIDEN

der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Erika von Harsdorf
aus Nürnberg

Erlangen 1963

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg.
Tag der mündlichen Prüfung: 27. November 1963
Dekan: Universitätsprofessor Dr. H. BEHRENS
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. HESSE
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. DANN

Diese Arbeit wurde in der Zeit vom Mai 1960 bis Januar 1963 im Institut für organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. G. HESSE,

danke ich herzlich für die Stellung des Themas, seine wertvollen Ratschläge und sein stetes Interesse an dieser Arbeit.

Meiner lieben Mutter!

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung 1

Problemstellung 2

Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins 3

Wirkungsweise des Bleitetraacetats im Vergleich mit Perjodsäure 3

Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in methanolhaltigem Chloroform 7

Wahrscheinlicher Reaktionsverlauf des Bleitetraacetat-Abbaus 8

Vergleich mit dem Perjodsäure-Abbau nach ROHDEWALD 11

Diskussion des Infrarot-Absorptionsspektrums des Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylaktons 12

Abb. 1: IR-Absorptionsspektrum des Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylaktons 13

Abbauversuche am Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylakton 15

1) Hydrolyse mit Kaliumhydrogencarbonat 15

Abb. 2: IR-Absorptionsspektrum des Kaliumsalzes der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure 16

2) Umsetzung mit Magnesiumchlorid 17

Seite

Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in Gegenwart höherer Alkohole 19

Abb. 3: IR-Absorptionsspektrum des Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Butoxylaktons 21

Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in reinem Chloroform 23

Abbauversuche am Calotropin 24

Perjodsäure-Spaltung des Calotropins 24

Umsatz des Calotropins mit Bleitetraacetat ... 25

Bleitetraacetat-Oxydation des Calotropagenins ... 27

Versuche zur Darstellung des Uscharidin-Dicarbonsäure-Dimethylesters 30

Diskussion einer weiteren möglichen Strukturformel des Uscharidins 33

Zusammenfassung 37

Experimenteller Teil 39

Allgemeine Bemerkungen 39

Bemerkungen zur Chromatographie 40

Reinigung der benutzten Lösungsmittel 41

Beschreibung der Versuche 43

E. I. Darstellung von Uscharidin durch GIRARD-Spaltung des Uscharins 43

Papierchromatogramm 1 44

Seite

E. II. Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in methanolhaltigem Chloroform 45

1. Vorversuch 45

Papierchromatogramme 2 - 4 46

2. Papierchromatographische Verfolgung des Reaktionsablaufs 47

Papierchromatogramm 5 47

3. Quantitative Verfolgung des Reaktionsablaufs 48

A) In Chloroform-Lösung 48

B) In Eisessig-Lösung 49

C) In Benzol-Lösung 50

Abb. 4: Bleitetraacetat-Oxydation des Uscharidins in methanolhaltigem Chloroform 51

Abb. 5: Bleitetraacetat-Oxydation des Uscharidins in Eisessig-Lösung .. 51

4. Präparativer Abbau in Benzol-Lösung 52

5. Präparativer Abbau in Chloroform-Lösung . 52

Eigenschaften des UdML 53

Papierchromatogramm 6 54

E. III Perjodsäure-Abbau des Uscharidins nach A. ROHDEWALD 55

Papierchromatogramme 7 und 8 56

Seite

E. IV. Hydrolysenversuche am Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylakton 57

1) Hydrolyse mit Kaliumhydrogencarbonat in wäßrig-methanolischer Lösung 57

Papierchromatogramme 9 und 10 58

2) Umsetzung mit Magnesiumchlorid 59

A) Umsetzung des Ud-S mit $MgCl_2 \cdot (C_2H_5)_2O$. 59

B) Umsetzung des UdML mit $MgCl_2 \cdot (C_2H_5)_2O$. 59

E. V. Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in Gegenwart höherer Alkohole 60

1) Zusatz von Äthanol 60

2) Zusatz von n-Butanol 60

A) Papierchromatographische Verfolgung des Reaktionsverlaufs 60

Papierchromatogramme 11 und 12 61

Papierchromatogramm 13 62

B) Präparativer Abbau 63

Adsorptionschromatographie von UdBL-Rohprodukt an Kieselgel 63

Papierchromatogramme 14 und 15 65

Eigenschaften des UdBL 66

E. VI. Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in reinem Chloroform 67

Papierchromatogramme 16 und 17 68

		Seite
E. VII.	Perjodsäure-Abbau des Calotropins	69
	1) Versuch zur Gewinnung eines Dicyclohexyl-ammoniumsalzes	69
	2) Papierchromatographisches Verfolgen des Perjodsäure-Abbaus von Calotropin	69
	Papierchromatogramme 18 - 20	70
E. VIII.	Bleitetraacetat-Abbau des Calotropins	71
	1) Abbau in methanolhaltigem Chloroform	71
	2) Versuch zur Isolierung des Semicarbazids der Calotropin-Aldehyd-Carbonsäure	71
	Papierchromatogramme 21 - 23	72
	Papierchromatogramme 24 - 26	73
E. IX.	Bleitetraacetat-Oxydation des Calotropagenins.	74
E. X.	Versuche zur Darstellung des Uscharidin-Dicarbonsäure-Dimethylesters	75
	1) Perjodsäure-Abbau des Uscharidins in Dioxan	75
	2) Darstellung des Silbersalzes der Uscharidin-Dicarbonsäure	75
	3) Umsetzung des Silbersalzes mit Methyljodid	76
	Papierchromatogramme 27 - 29	78

Seite

E. XI. Umsatz der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure mit salzsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung . 79

1) Perjodsäure-Abbau des Uscharidins in Tetrahydrofuran 79

2) Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung 79

Ultraviolett-Spektren 80

Abb. 6: UV-Spektrum des Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylaktons (gemessen in Äthanol) 81

Abb. 7: UV-Spektrum des Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure_Methoxylaktons (gemessen in Chloroform) 82

Abb. 8: UV-Spektrum des Kaliumsalzes der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure 83

Abb. 9: UV-Spektrum des Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Butoxylaktons 84

Literaturverzeichnis 85

Einleitung.

Im Milchsaft, in Stengeln und Blättern von Calotropis procera, einer in den Savannenzonen Afrikas und Asiens vorkommenden Asclepiadacee, finden sich eine Reihe von herzwirksamen Stoffen, die von G. HESSE und Mitarbeitern eingehend bearbeitet wurden (1 - 34).

Nach bisherigen Ergebnissen unterscheiden sich die Calotropis-Cardenolide von den anderen in der Natur vorkommenden herzaktiven Glykosiden vor allem in der Zuckerkomponente, während das Genin keine wesentlichen strukturellen Unterschiede aufweist. Nun trifft man allgemein bei Herzglykosiden eine große Mannigfaltigkeit an besonderen Zuckern, vornehmlich Desoxyzuckern, an, während bei den übrigen natürlichen Glykosiden meist bekanntere Hexosen und Pentosen am Aufbau beteiligt sind (35). Die Eigenart der Zucker der Calotropis-Herzgifte besteht aber darin, daß eine carbocyclische Hexose vorliegt, die ätherartig mit dem Aglykon verknüpft ist und in naher Beziehung zu den Reduktonen steht.

Dies ist umso erstaunlicher, als aus Samen von Calotropis procera von T. REICHSTEIN neben den Geninen Coroglaucigenin und Corotoxigenin, die gewisse chemische Strukturelemente mit Calotropagenin gemeinsam haben, Frugosid isoliert wurde (36). Frugosid ist ein normales Glykosid des Coroglaucigenins mit einer 6-Desoxyhexose, der D-Allomethylose (37). Die Hauptstoffe des Milchsafts konnten in den untersuchten Samenproben nicht nachgewiesen werden (36).

Einen Hinweis auf eine mögliche Bildung der "entarteten" Desoxy-Zucker in Calotropis-Cardenoliden aus normalen Hexosen liefern die Arbeiten von J.E. HODGE und F. WEYGAND (38 - 40). Sie zeigten, daß sich normale Zucker mit Hilfe von sekundären Aminen in Reduktonderivate überführen lassen. Eine Biosynthese der Calotropis-Zucker auf diesem Wege ist durchaus denkbar (17).

P r o b l e m s t e l l u n g .

Durch Perjodsäure-Abbau des "Zucker"-Anteils des Uscharidins konnten H. KRAMB, A. ROHDEWALD, W. GEIGER und F. BRUNNER dessen Struktur als ein Methylcyclopentanderivat mit α-Hydroxy-ß-dicarbonyl-Gruppierung sichern (12, 19 - 21, 28, 33).

Als ß-Diketon sollte Uscharidin auch grundsätzlich zur Enolisierung, d.h. Bildung einer Reduktonform, imstande sein. Tatsächlich lieferte Uscharidin in einigen Fällen ein UV-Spektrum mit einem Maximum bei 270 mμ bzw. 274 mμ (19, 25), also im Reduktongebiet, während bei anderen Messungen das normale Spektrum mit einer Carbonylabsorption bei 305 mμ gefunden wurde (21, 25). Auch im IR-Absorptionsspektrum treten Banden auf, die man einer Reduktongruppierung des Uscharidins zuordnen kann (33). Reduktone verhalten sich aber bei der Perjodsäure-Oxydation anomal (23, 41).

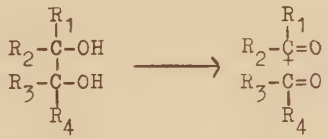
Es war daher zu prüfen, ob die Ergebnisse der Perjodsäure-Spaltung des Uscharidins und Calotropins sich durch einen Abbau mit Bleitetraacetat bestätigen ließen.

Bleitetraacetat - Abbau des Uscharidins.

Wirkungsweise des Bleitetraacetats im Vergleich mit Perjodsäure.

Die bisherigen Abbauversuche an Calotropis-Herzgiften und ihren Derivaten wurden immer mit Perjodsäure bzw. Perjodat durchgeführt (12, 19 - 21, 26, 28, 33).

Neben diesem Reagens wird für die sogenannten "Glykolspaltungen" sehr häufig das von R. CRIEGEE (42) dafür eingeführte Bleitetraacetat verwendet. Sowohl Perjodsäure als auch Bleitetraacetat spalten Kohlenstoffketten zwischen zwei C-Atomen, die je eine freie Hydroxylgruppe tragen:

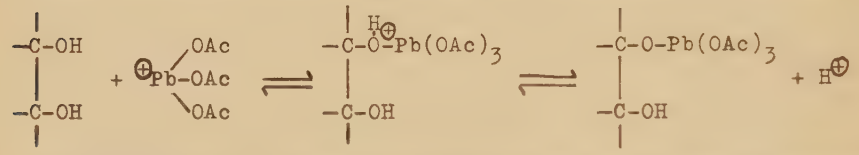


Die Substituenten R_1 - R_4 können aliphatische oder aromatische Reste, Wasserstoffatome oder weitere Hydroxylgruppen sein. Es werden also nicht nur α-Glykole angegriffen, sondern auch α-Hydroxyaldehyde und -ketone, α-Hydroxycarbonsäuren, α-Ketoaldehyde, α-Diketone und α-Ketosäuren. Dabei nimmt man an, daß die Carbonylgruppe in ihrer hydratisierten Form reagiert (43 - 45). In Gegenwart von Verbindungen, die sich an die C=O-Doppelbindung unter Ausbildung einer "Pseudoglykol-Struktur" addieren, z.B. HOH, ROH, reagieren nämlich α-Hydroxyaldehyde oder -ketone und α-Ketosäuren ziemlich rasch mit Bleitetraacetat, während bei sorgfältig getrockneten Substanzen ohne diese Zusätze keine Spaltung beobachtet wurde (45).

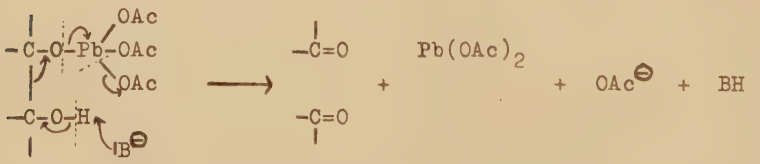
Ihrem Reaktionsmechanismus nach gehören die Spaltungen mit Bleitetraacetat und Perjodsäure zu der von L.S. LEVITT zusammengefaßten Gruppe der Oxydationsreaktionen organischer Verbindungen (46).

So nimmt R. CRIEGEE für den Bleitetraacetat-Abbau von Verbindungen mit 1,2-Diol-Struktur nachstehenden Mechanismus an (47,48):

1) Zunächst erfolgt ein elektrophiler Angriff von $Pb(OAc)_3^{\oplus}$ (oder auch $Pb(OAc)_4$, gefolgt oder begleitet von der Abgabe eines Acetatanions) auf ein Zentrum hoher Elektronendichte, in diesem Fall das Sauerstoffatom der Hydroxylgruppe. Unter Abspaltung eines Protons entsteht die Verbindung $R\text{-}O\text{-}Pb(OAc)_3$.



2) Das entstandene Produkt ist meist unbeständig. Das vierwertige Blei besitzt nämlich eine hohe Elektronenaffinität und zieht ein Elektronenpaar vom Sauerstoff zu sich herüber. Dies ist möglich, da durch eine gleichzeitige Verschiebung des Elektronenpaars der C-C-Bindung und der zweiten O-H-Bindung das entstehende Elektronensextett am Sauerstoff aufgefüllt werden kann. Das abzuspaltende Proton der zweiten Hydroxylgruppe wird von einer BRÖNSTED-Base aufgenommen.



Ein analoger Mechanismus dürfte auch der Perjodsäure-Oxydation zugrunde liegen. Als elektrophiles Agens kann man das in saurer Lösung vorliegende $JO_3^{\oplus}$-Ion annehmen (46):

$$JO_4H + H^{\oplus} \longrightarrow H_2\overset{\oplus}{O}JO_3 \longrightarrow JO_3^{\oplus} + H_2O$$

Bei der Elektronenübertragung entsteht hier das stabile Jodat-anion als Reduktionsprodukt:

$$JO_3^{\oplus} + 2\,e \longrightarrow JO_3^{\ominus}$$

Die beiden Reagentien leisten im großen und ganzen dasselbe. In einigen Gesichtspunkten weisen sie aber doch Unterschiede auf (49).

So differieren sie hinsichtlich der Art des Lösungsmittels, in dem die Umsetzungen am besten durchgeführt werden. Bei der Perjodsäure-Oxydation arbeitet man meist im wäßrigen Medium, zum Teil unter Zusatz von Lösungsvermittlern, wie Methanol, Dioxan oder Tetrahydrofuran. Bleitetraacetat wird in der Regel in organischen Lösungsmitteln verwendet, besonders in Eisessig und Benzol; aber auch in Chloroform, Nitrobenzol, Di- und Tetrachloräthan wurden Bleitetraacetat-Oxydationen durchgeführt.

Diese gute Löslichkeit des Bleitetraacetats in organischen Solventien ist natürlich bei nur schwer- oder praktisch überhaupt nicht wasserlöslichen Substanzen, wie den Calotropis-Herzgiften, von Vorteil. Man kann von vornherein im organischen Milieu arbeiten und erspart dadurch das Einengen und wiederholte Ausschütteln der wäßrigen Phase, wobei es meist zu unvermeidlichen Verlusten kommt. Das Reduktionsprodukt des Bleitetraacetats ist in Benzol und Chloroform unlöslich, kann also leicht abgetrennt werden.

Weiterhin sind die Reaktionsgeschwindigkeiten bei beiden Oxydationsmitteln oft recht verschieden. Besonders deutlich zeigt sich das bei α-Hydroxycarbonsäuren. Sie reagieren so langsam mit Perjodsäure, daß sie von dieser bei Raumtemperatur nicht merklich angegriffen werden. Dagegen baut Bleitetraacetat die Verbindungen bereits in der Kälte rasch zu Aldehyden bzw. Ketonen und CO_2 ab.

Die Reaktionsgeschwindigkeit der Glykolspaltung mit Bleitetraacetat hängt außerdem auch stark vom Lösungsmittel ab (43, 50). Sie ist in indifferenten Lösungsmitteln weit größer als in Eisessig, denn Essigsäure verschiebt das Gleichgewicht der Alkoholysen-Reaktion nach links auf die Seite der Ausgangsstoffe. Diese

Reaktionshemmung entfällt bei indifferenten Lösungsmitteln. Auch geringe Zusätze von Wasser oder Alkoholen können die Spaltung ziemlich beschleunigen. Sie erleichtern wahrscheinlich die Protonenabspaltung aus dem Zwischenprodukt, denn ihre Basizität ist größer als die eines Essigsäuremoleküls, das sonst als BRÖNSTED-Base fungiert (47).

Während schließlich die wäßrigen Perjodsäure-Lösungen doch relativ stark sauer reagieren, entsteht bei der Spaltung mit Bleitetraacetat die schwache Essigsäure. Diese läßt sich, falls man in Benzol oder Chloroform arbeitet, mit Wasser leicht entfernen. Die Gefahr etwaiger Spaltungen, Umlagerungen oder sonstiger Reaktionen, die durch Protonen katalysiert werden, ist hier geringer.

Allerdings ist das Reaktionsvermögen der Perjodsäure spezifischer als dasjenige von Bleitetraacetat. Zwar wurde in letzter Zeit auch Perjodsäure-Oxydation bestimmter aktivierter Methylengruppen bei Raumtemperatur beobachtet (51, 52). G. HESSE und K. MIX berichten von einem Angriff der Perjodsäure an der Kohlenstoff-Doppelbindung bei Reduktonen und einigen α,β-ungesättigten Carbonylverbindungen (41, 23). Aber im allgemeinen sind Nebenreaktionen seltener und das Oxydationsvermögen der Perjodsäure bleibt bei den angewandten milden Reaktionsbedingungen auf die 1,2-Diol-Gruppierung beschränkt.

Die Wirkungsweise des Bleitetraacetats ist dagegen bereits unter milden Bedingungen weit vielseitiger (48, 49). Bleitetraacetat reagiert allgemein mit Hydroxyl-Verbindungen, also Alkoholen, Phenolen, Carbonsäuren und Hydroperoxyden. Dabei kommt es in vielen Fällen glatt schon in der Kälte zu einer Dehydrierung. Außerdem können aber auch an Kohlenstoff gebundene Wasserstoffatome durch Acetoxyl-Gruppen substituiert werden, wenn die C-H-Bindung durch C=O- oder C=C-Doppelbindungen genügend aktiviert ist. Bei starker Aktivierung der Methylengruppe erfolgt Substitution bereits bei gewöhnlichen Temperaturen. Und endlich kann

auch die C=C-Doppelbindung selbst mit Bleitetraacetat reagieren. Primär werden wohl die Bruchstücke $Pb(OAc)_3^+$ und OAc^- angelagert. Die gebildete bleiorganische Verbindung zerfällt aber in den meisten Fällen sofort, wobei das vierwertige Blei ein Elektronenpaar aus dem organischen Rest übernimmt. Das zurückbleibende Carbeniumion kann sich anschließend auf verschiedene Weise stabilisieren (48). Auch diese Reaktionen verlaufen zum Teil schon bei Zimmertemperatur. Bei Konstitutionsaufklärungen mittels Bleitetraacetat sind also auch etwa vorhandene andere Angriffspunkte im Molekül zu beachten.

Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in methanolhaltigem Chloroform.

Wir untersuchten zunächst die Reaktion des Bleitetraacetats mit Uscharidin. Als Lösungsmittel wählten wir Chloroform, dem zur Verbesserung der Löslichkeit etwas Methanol zugesetzt wurde. Wir erwarteten die Bildung der Uscharidin-Dicarbonsäure, die wir mit dem von F. BRUNNER (33) dafür benutzten Dicyclohexylamin als Dicyclohexylammonium-Salz charakterisieren wollten. Aber bereits die papierchromatographische Untersuchung der erhaltenen Abbaulösung zeigte, daß nicht dasselbe Gemisch wie bei der Perjodsäure-Oxydation entstanden war (PChr. 2). Bei Zusatz von einigen Tropfen wäßrigem Methanol fand offensichtlich teilweise Hydrolyse zu polareren Substanzen statt. Mit Dicyclohexylamin erhielten wir zwar nach Anreiben mit Petroläther eine Fällung, jedoch war das Produkt nicht einheitlich (PChr. 4).

Da also die Umsetzung des Uscharidins mit Bleitetraacetat von derjenigen mit Perjodsäure in wasserhaltigem Dioxan oder Tetrahydrofuran abwich, galt es den Bleitetraacetat-Abbau genauer zu studieren.

Zuerst wurde der zeitliche Verlauf der Reaktion an Hand papierchromatographischer Untersuchungen verfolgt. Dabei stellte sich heraus, daß schon nach 10 Minuten das Uscharidin vollständig

verschwunden war. An seine Stelle trat ein Stoff, der im System Formamid/Benzol-Chloroform (1 : 1) kurz unterhalb der Front lief. Dieser stellte auch nach einigen Stunden noch das Hauptprodukt dar. Daneben erschienen aber einige schwache polarere Flecken, die sich beim Aufarbeiten der Reaktionsmischung verstärkten. (Vgl. PChr. 5).

Ferner bestimmten wir jodometrisch den Verbrauch an Bleitetraacetat. Aus der Titrationskurve (siehe E.II.3) ist ebenfalls ersichtlich, daß die Umsetzung des Uscharidins praktisch momentan erfolgt. Bei längerem Stehenlassen erhöht sich der Bleitetraacetat-Verbrauch nur unwesentlich. Sowohl in Chloroform-Lösung als auch in Benzol- und in Eisessig-Lösung (wobei wir jeweils zwecks besserer Löslichkeit etwas Methanol zufügten) wurde pro Mol Herzgift nur ein Mol Bleitetraacetat aufgenommen.

Auf Grund dieser Ergebnisse arbeiteten wir die Abbaulösung kurz nach Zugabe des Bleitetraacetats auf und konnten einen in farblosen Plättchen kristallisierenden Stoff isolieren, für den die Analysenwerte die Formel $C_{30}H_{40}O_{10}$ ergaben.

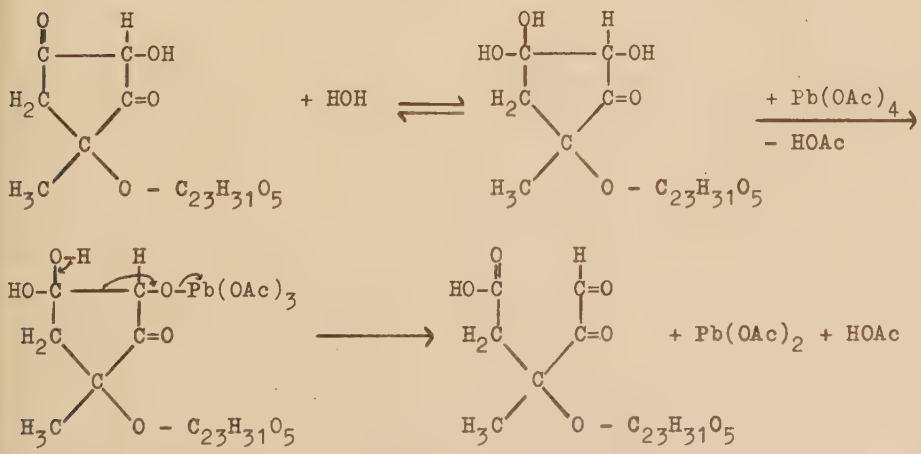
Wahrscheinlicher Reaktionsverlauf des Bleitetraacetat-Abbaus.

Von den in Lösung vorhandenen tautomeren Formen des Uscharidins ist nach bisherigen Untersuchungen (8, 9, 12, 19, 21, 26, 28, 31, 33) diejenige mit freier α-Hydroxy-β-dicarbonyl-Gruppierung die "Reaktionsform". An dieser Gruppierung kann auch Bleitetraacetat angreifen, wenn eine Carbonylgruppe als Hydrat oder Halbacetal vorliegt. Die Möglichkeit der Anlagerung von hydroxylhaltigen Lösungsmitteln an die Carbonyl-Doppelbindung im Uscharidin-"Zucker" hat bereits G. LETTENBAUER in Erwägung gezogen (26). Bekanntlich neigen Carbonylgruppen mit α-ständigen Hydroxylgruppen zu Additionsreaktionen an die C=O-Doppelbindung.

Ob die Carbonylgruppe an C-2' oder diejenige an C-4' bevorzugt ein Hydrat bzw. Halbacetal bildet, läßt sich nicht ohne weiteres sagen. Für die C-2'-Carbonylgruppe spricht, daß sie von z w e i Kohlenstoff-Atomen flankiert ist, die infolge der an ihnen sitzenden Sauerstoff-Substituenten $\delta+$ -Charakter annehmen und damit die Elektronendichte am C-2' vermindern. Für nukleophile Agentien bietet sich hier ein günstiger Angriffspunkt. Die Ketogruppe an C-4' wird hingegen nur durch e i n e α-ständige Hydroxylgruppe aktiviert.

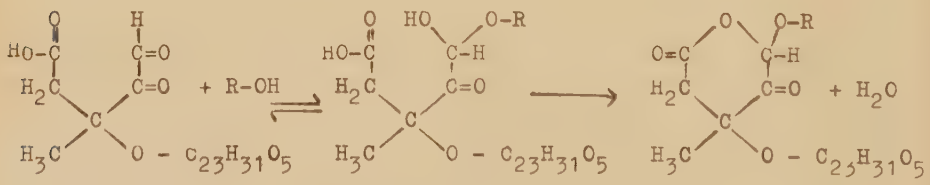
Andererseits ist aber gerade die C-2'-Carbonylgruppe sterisch behindert (8, 31) und außerdem auch durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung mit der C-3'-Hydroxylgruppe inaktiviert (8, 33, 53). Im Gegensatz dazu reagiert die Carbonylgruppe an C-4' viel leichter, denn sie ist für Reagentien wesentlich besser zugänglich.

Man kann folgenden Mechanismus annehmen (formuliert für die wahrscheinlichere Reaktion an der C-4'-Carbonylgruppe):



Es entsteht zunächst eine Glyoxal-Carbonsäure. Eine solche Aldehydsäure wurde auch beim Perjodsäure-Abbau des Uscharidins in wäßrigem Methanol von A. ROHDEWALD isoliert (20, 21, 12). Daneben erhielt er einen Neutralkörper, der sich auch aus der Säure durch Stehenlassen in säurehaltigem Methanol bildete. In dem neutralen Stoff wurde eine Methoxylgruppe nachgewiesen. Für seine Bildung diskutieren G. HESSE und A. ROHDEWALD nachstehende Reaktionsfolge (12, 21): Die Aldehydgruppe der Glyoxal-Carbonsäure lagert Methanol zu einem Halbacetal an. Dieses reagiert anschließend mit der Carboxylgruppe zu einem Lakton.

Unser Bleitetraacetat-Abbauprodukt stimmte bezüglich Formel und Schmelzpunkt mit dem Neutralstoff von A. ROHDEWALD überein. Da kein Vergleichspräparat zur Verfügung stand, arbeiteten wir den Perjodsäure-Abbau des Uscharidins in wäßrigem Methanol nach und verglichen die erhaltenen Reaktionsprodukte papierchromatographisch mit unserer Verbindung (vgl. PChr. 7 und 8).
Im neutralen Anteil der Perjodsäure-Oxydation hatte das Hauptprodukt in zwei verschiedenen Systemen den gleichen R_F-Wert wie der mit Bleitetraacetat erhaltene Stoff. Es ist also sehr wahrscheinlich, daß beide Verbindungen identisch sind. Denn, da der Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in Gegenwart von Methanol durchgeführt wurde, kann auch hier die entstandene Glyoxal-Carbonsäure ein Halbacetal bilden, das sich dann zu dem ROHDEWALD'schen Neutralkörper laktonisiert.



Die Laktonbindung ist gegenüber Bleitetraacetat ebenso beständig wie gegenüber Perjodsäure. Die Reaktion kommt daher nach Verbrauch von 1 Mol Oxydationsmittel zum Stillstand.

Vergleich mit dem Perjodsäure-Abbau nach ROHDEWALD.

Der Abbau des Uscharidins durch Bleitetraacetat in methanolhaltigem Chloroform bestätigt also die Ergebnisse der Perjodsäure-Oxydation nach ROHDEWALD in wäßrigem Methanol (20, 21, 12). Die Spaltung mit dem CRIEGEE'schen Reagens weist aber wesentliche Vorteile gegenüber dem Perjodsäure-Abbau auf.

Sie verläuft praktisch momentan, während Perjodsäure erst nach 5 Stunden den Uscharidin-"Zucker" aufgespalten hat. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung, die nach ROHDEWALD ziemlich langwierig ist, gestaltet sich hier sehr einfach und liefert ein Produkt, das bereits nach zwei- bis dreimaligem Umkristallisieren in Form rechteckiger Plättchen rein vorliegt. Dagegen kristallisierte der ROHDEWALD'sche Neutralkörper erst nach chromatographischer Reinigung. Das ist bei einer Betrachtung des vom Perjodsäure-Abbau in Methanol angefertigten Papierchromatogramms (PChr. 7) auch nicht verwunderlich. Dieses zeigt, daß neben dem Lakton noch weitere Stoffe entstanden sind. ROHDEWALD hatte seine Verbindungen noch nicht papierchromatographisch untersucht.

Die Ausbeuten an Neutralstoff waren bei der Oxydation mit Perjodsäure meist sehr mäßig und zum Teil nicht reproduzierbar (21). Der Umsatz mit Bleitetraacetat erfolgt dagegen praktisch quantitativ. Nach mehrmaligem Umkristallisieren liegen die Ausbeuten an reinem Lakton zwischen 50 % und 56 % (siehe Exp. Teil).

Das gut kristallisierende Methoxylakton der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure zersetzt sich leicht. Dies hatte A. ROHDEWALD bei seinem Neutralkörper ebenfalls festgestellt (21). So entstanden beim Umkristallisieren eines bereits weitgehend reinen Produktes aus heißem Aceton polarere Verbindungen (vgl. PChr. 6). Die leichte Zersetzlichkeit erklärt die beim Umkristallisieren auftretenden Verluste.

Diskussion des Infrarot-Absorptionsspektrums des Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylaktons.

Nach den bisherigen Überlegungen enthält das Bleitetraacetat-Abbauprodukt des Uscharidins eine Methoxylakton-Gruppierung. Im IR-Absorptionsspektrum der Verbindung finden sich auch die entsprechenden charakteristischen Laktonbanden:

1752 cm^{-1}, starke Bande:	(C=O)-Streckschwingung
1253 " , scharfe, starke Bande:	(C-O)-Streckschwingung
1127 " , scharfe, mittelstarke Bande:	(C-O-C-O-)-Valenz-
1093 " , " " "	schwingungsdublett
1036 " , starke Bande:	(C-O/C-C)-Kopplungs- schwingung

Analoge Banden treten beim Uscharidin-Dicarbonsäure-Monomethylester auf (33), der als Laktol-Ester eine ähnliche Strukturgruppe besitzt.

Da das Abbauprodukt noch die KEDDE-Reaktion gab, waren die dem Butenolidring zugehörigen Banden zu erwarten. So absorbiert die (C=O)-Streckschwingung des α,β-ungesättigten-γ-Lakton-Rings im Bereich um 1739 cm^{-1}. Die Absorption der entsprechenden (C=O/C=C)-Kombinationsschwingung liegt bei 1790 cm^{-1}. Die mittelstarke Bande bei 1621 cm^{-1} ist der (C=C)-Bindung zuzuordnen. Die Schulter bei 3081 cm^{-1} gehört zur (C-H)-Valenzschwingung an dieser (C=C)-Bindung, während die (C-H)-Kippschwingung sich bei 817 cm^{-1} findet. Das UV-Spektrum, gemessen in Äthanol, (Abb. 6) zeigt ebenfalls das Butenolid-Maximum bei 217 mu und log ε = 4,20.

Wahrscheinlich liegt im Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylakton noch die freie anguläre 1o ß-Aldehydgruppe im Geninteil vor; denn bei 2720 cm^{-1} tritt eine schwache Schulter auf, die wir der (C-H)-Valenzschwingung der Aldehydgruppe zuordnen. Eine weitere charakteristische Aldehydbande findet sich als Schulter bei 1716 cm^{-1} (C=O-Streckschwingung). Im UV-Spektrum der Verbin-

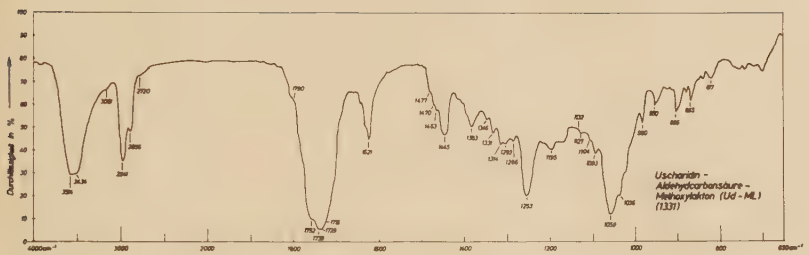


Abb. 1
IR-Absorptionsspektrum des Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylaktons.
(2,4 mg pro 1,0 g KBr)

dung (Abb. 7) ist eine Absorption bei 310 mu (log ε = 1,60) vorhanden. Dieses Spektrum wurde in Chloroform-Lösung aufgenommen, da das Methoxylakton für eine genaue Bestimmung des Carbonyl-Maximums in Alkohol zu wenig löslich ist.

Im OH-Valenzschwingungsbereich zeigt das Abbauprodukt eine starke und breite Absorption zwischen 3514 cm^{-1} und 3434 cm^{-1}. Dies ist auf Hydroxylgruppen mit starker Wasserstoffbrückenbindung zurückzuführen.

Die mittelstarke Schulter bei 1104 cm^{-1} entspricht der (C-O-C)-Valenzschwingung der Ätherbrücke von C-1' nach C-3. Sie ist nicht so scharf ausgeprägt wie beim Uscharidin, wo sie bei 1103 cm^{-1} liegt, denn sie wird durch die Laktonbande bei 1093 cm^{-1} teilweise überdeckt. Dagegen fehlen die Absorptionsbanden der freien 3 ß-Hydroxylgruppe. Der "Zucker"teil wurde also beim Bleitetraacetat-Abbau nicht vom Genin abgelöst.

Die sekundäre 11α-Hydroxylgruppe und die tertiäre Hydroxylgruppe am C-14 des Aglykons sind bei der Reaktion des Uscharidins

mit Bleitetraacetat nicht verändert worden. So lassen sich die Schlüsselbanden der 14 ß-Hydroxylgruppe bei 1314 cm^{-1} (OH-Deformationsschwingung) und bei 1132 cm^{-1} (C-O-Streckschwingung) im Spektrum nachweisen. Die OH-Deformationsschwingung der sekundären Hydroxylgruppe absorbiert im Frequenzbereich zwischen 1293 cm^{-1} und 1286 cm^{-1}. Die starke, scharfe Bande bei 1059 cm^{-1} entspricht der (C-O)-Streckschwingung, während das starke Maximum bei 1036 cm^{-1} (siehe oben) die (C-O/C-C)-Kopplungsschwingung der 11 α-Hydroxylgruppe, die im Gebiet um 1030 cm^{-1} zu erwarten ist, verdeckt. Die entsprechenden Werte für Calotropagenin und Uscharidin liegen bei 1058 cm^{-1} bzw. 1054 cm^{-1} (33). Dagegen sind die analogen Banden der Acetylderivate bathochrom verschoben (33, 54: Nr. 39a, 39b, 40, 47, 130). Eine Acetylierung dieser Alkoholgruppen hat also nicht stattgefunden.

Die (C-C)-Skelettschwingung bei 896 cm^{-1} von schwacher bis mittlerer Intensität ist der Verzweigungsstelle an C-1' zuzuordnen. Beim Dicyclohexylammoniumsalz der Uscharidin-Dicarbonsäure, bei dem ebenfalls der "Zuckerring" geöffnet ist, absorbiert sie bei 897 cm^{-1}, während man im Uscharidin mit intaktem Ring eine wesentlich stärkere Bande bei 894 cm^{-1} findet (33). Die Absorptionen, die beim Uscharidin auf den "Zuckeranteil" zurückgeführt wurden, sind beim Methoxylakton verschwunden.

Die übrigen Schwingungsbanden des IR-Absorptionsspektrums entsprechen im großen und ganzen den Frequenzen des Calotropagenins und der anderen Calotropis-Herzgifte (Vgl. hierzu die ausführliche Diskussion der IR-Spektren des Calotropagenins und Uscharidins bei (33)).

Abbauversuche am Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylakton.

1) Hydrolyse mit Kaliumhydrogencarbonat.

Als Lakton sollte die Verbindung durch alkalische Reagentien leicht zum Salz der zugrundeliegenden Aldehyd-Carbonsäure aufgespalten werden. Starkes Alkali muß wegen der Isomerisierung des Butenolidrings zur entsprechenden Isoverbindung vermieden werden (1, 2, 5, 20, 26). Außerdem könnte die entstehende Aldehydgruppe unter dem Einfluß starker Basen Kondensationen eingehen. Ein sehr mildes Reagens zur alkalischen Verseifung ist Kaliumhydrogencarbonat, das besonders zur Hydrolyse von Acetaten und Formiaten in der Herzgift-Chemie viel verwendet wird.

Läßt man das Methoxylakton mit einer wäßrig-methanolischen Lösung von Kaliumhydrogencarbonat bei Raumtemperatur stehen, so entsteht aus dem Neutralstoff allmählich ein zweiter Körper. Nach einem Tag hat sich die ursprüngliche Substanz vollständig in letzteren umgewandelt (Vgl. PChr. 9 und 10).

Die bei der Hydrolyse auftretende neue Verbindung muß als das Kaliumsalz der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure angesehen werden. Sie enthält Kalium und ist ziemlich polar. So hat sie im System Oktanol/Wasser einen ähnlichen R_F-Wert wie das Dicyclohexylammoniumsalz der Uscharidin-Dicarbonsäure (PChr. 10). Als Salz ist sie gut wasserlöslich und nur wenig löslich in den meisten organischen Solventien. Ihre Kristallisation bereitet Schwierigkeiten. Aus diesem Grunde liegt wohl auch der gefundene Kohlenstoffwert etwas zu tief. Die Analysenwerte stimmen am besten überein mit den für das Dihydrat des Kaliumsalzes $C_{29}H_{37}O_{10}K + 2\ H_2O$ berechneten Werten (siehe E.IV.1). Eine Hydratbildung ist durchaus möglich; denn α-Ketoaldehyde weisen ein stark ausgeprägtes Bestreben auf Moleküle mit Hydroxylgruppen anzulagern. Dies zeigt ja auch die Entstehung des Methoxylaktons.

Ein Versuch, die zugrundeliegende Säure durch Ansäuern des Kaliumsalzes und anschließende Extraktion mit Chloroform/Methanol zu gewinnen, führte zu einem Gemisch von mindestens vier Substanzen. Unter ihnen befand sich nach dem Papierchromatogramm auch das Methoxylakton (PChr. 9 und 10).

Mit dem im Vorversuch zum Bleitetraacetat-Abbau angewandten Dicyclohexylamin (siehe E.II.1) erfolgt sicher ebenfalls eine hydrolytische Aufspaltung des Laktonrings. Bei der dort im Papierchromatogramm (PChr. 4) beobachteten polaren Substanz dürfte es sich um ein Dicyclohexylammoniumsalz der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure handeln.

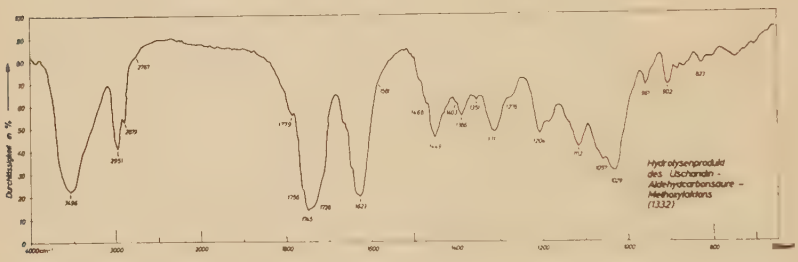


Abb. 2
IR-Absorptionsspektrum des Kaliumsalzes der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure.
(2,5 mg pro 1,0 g KBr)

Im IR-Absorptionsspektrum des Hydrolysenproduktes sind die charakteristischen Laktonbanden verschwunden, während bei 1581 cm^{-1} und 1403 cm^{-1} zwei mittelstarke Banden auftreten, die wir der dissoziierten Carboxylgruppe zuordnen möchten. Der (C-O-C-)-Valenzschwingung der Ätherbindung zwischen C-1' des "Zuckerteils"

und C-3 des Genins entspricht wohl die mittelstarke Bande bei 1112 cm^{-1}. Sie tritt hier stärker in Erscheinung als beim Lakton, da sie nicht durch die (C-O-C-O-)-Valenzschwingung der Laktongruppierung überdeckt wird. Die Bande bei 2767 cm^{-1} wird durch die (C-H)-Streckschwingung der angulären 10 ß-Aldehydgruppe verursacht.

Das UV-Spektrum (Abb. 8) zeigt das Butenolid-Maximum bei 217 mu ($\log \varepsilon = 4{,}19$). Zum α,β-ungesättigten-γ-Lakton-Ring gehören weiterhin die Banden im Infraroten bei 1779 cm^{-1} ((C=O/C=C)-Kombinationsschwingung), 1745 cm^{-1} ((C=O)-Valenzschwingung), sowie 1623 cm^{-1}. Die Intensität der (C=C)-Streckschwingung bei 1623 cm^{-1} ist gegenüber der Absorptionsbande des Methoxylaktons bei 1621 cm^{-1} und des Butoxylaktons bei 1623 cm^{-1} (s.S. 21) verstärkt.

Im ultravioletten Spektralbereich tritt außerdem ein Maximum bei 300 mu mit $\log \varepsilon = 1{,}81$ auf. Dies entspricht einer Absorption von zwei Carbonylgruppen. Auch dieser Befund deutet darauf hin, daß nur die Aldehydgruppe des Geninteils und die Ketogruppe an C-2' im aufgesprengten "Zuckerring" als freie Carbonylgruppen vorliegen. Die zweite, aktivierte Aldehydgruppe hingegen hat ein Hydrat oder Halbacetal - das Spektrum wurde in alkoholischer Lösung aufgenommen - gebildet.

2) Umsetzung mit Magnesiumchlorid.

In den Calotropis-Cardenoliden ist das Genin ätherartig mit dem Cyclopentanring des"Zuckers" verknüpft. Äther sollten sich jedoch mit LEWIS-Säuren spalten lassen.

Die Hydrolyse des Uscharidins mit Säuren lieferte wenig einheitliche Produkte (55, 19, 29). Dagegen fand beim Stehenlassen von Uscharidin mit wasserfreiem Magnesiumchlorid (eingesetzt als Monoätherat) in absolutem Äthanol offensichtlich eine Spal-

tung statt; denn H. ENGELHARDT (56) konnte in 60 - 70 %iger Ausbeute das LETTENBAUER'sche C_5-Ketol (8, 26) als 2,4-Dinitrophenyl-pyrazolinderivat isolieren und durch papierchromatographischen Vergleich identifizieren. Daneben erhielt er ein Herzgift, das er auf Grund der Analysenwerte als Acetal der C-19-Aldehydgruppe des Calotropagenins und des Äthanols ansieht. Bei der chromatographischen Reinigung dieser Verbindung hatte sich in den späteren Fraktionen außerdem Calotropagenin angereichert. Die Bildung des C_5-Ketols deutet darauf hin, daß wohl zuerst im "Zuckerteil" analog der"Boraxspaltung" eine Ringaufsprengung stattgefunden hat. Da das angewandte Magnesiumchlorid-Ätherat schwach alkalisch reagierte und ß-Diketone leicht durch Alkali gespalten werden, wäre dies durchaus möglich. Die Hydrolyse der Ätherbindung erfolgt nach Öffnen des "Zuckerrings" dann sehr leicht (26, 28).

Ein Versuch, das Dicyclohexylammoniumsalz der Uscharidin-Dicarbonsäure auf die gleiche Weise zu spalten, um dadurch die theoretisch zu erwartende Citramalsäure bzw. Citraconsäure in Form ihres Dicyclohexylammoniumsalzes zu isolieren, schlug fehl. Auch nach achttägigem Stehen ließ die papierchromatographische Untersuchung keinen Umsatz erkennen (vgl. PChr. 11). Dagegen schieden sich bereits nach kurzer Zeit aus der Reaktionslösung weiße Flocken ab. Vermutlich handelt es sich dabei um Magnesiumhydroxyd. Als Salz einer schwachen Säure reagiert das Dicyclohexylammoniumsalz schwach alkalisch.

Beim Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylakton stellten wir hingegen eine Reaktion mit Magnesiumchlorid-Monoätherat fest. Allerdings war kein Calotropagenin entstanden, sondern neben einer kleinen Menge nicht umgesetzten Laktons traten im Papierchromatogramm zwei neue Stoffe auf (PChr. 11 und 12). Der R_F-Wert des einen unterschied sich nur wenig von dem der Ausgangssubstanz. Die Vermutung, es handele sich hierbei um das oben erwähnte ENGELHARDT'sche Acetal, erwies sich nach einem papierchromatographischen Vergleich als falsch. Die andere Ver-

bindung hatte im System Oktanol/Wasser etwa die gleiche Laufstrecke wie das bei der Hydrolyse mit Kaliumhydrogencarbonat erhaltene Kaliumsalz der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure.

Es sind zwei Reaktionswege denkbar. Entweder hat das elektrophile Magnesiumchlorid die Sauerstoff-Brücke zwischen C-3' und C-4' angegriffen und so die Laktonbindung geöffnet oder deren Hydrolyse erfolgte auf Grund der alkalischen Reaktion des benutzten Magnesiumchlorids. Das Ergebnis ist in beiden Fällen dasselbe. Somit würde in der polaren Verbindung ein Magnesiumsalz der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure vorliegen. Ein präparativer Ansatz wurde nicht durchgeführt.

Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in Gegenwart höherer Alkohole.

Die Reaktion des Uscharidins mit Bleitetraacetat in methanolhaltigem Chloroform hatte zu einem Neutralstoff geführt, den wir auf Grund seiner Eigenschaften als Methoxylakton der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure formulierten.

Ist diese Auffassung richtig, dann sollten bei Ersatz des Methanols durch andere Alkohole die zugehörigen cyclischen Acylatäther entstehen. Um dies zu prüfen, setzten wir dem sorgfältig gereinigten Chloroform jeweils einige Prozente der höheren Alkohole zu.

Den Reaktionsverlauf in Gegenwart von Äthanol verfolgten wir lediglich papierchromatographisch. Das entstandene Hauptabbauprodukt unterschied sich in seinem R_F-Wert von dem des Methoxylaktons (vgl. PChr. 13). Man kann annehmen, daß sich hier das Äthoxylakton gebildet hat.

Den Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins unter Zusatz von n-Butanol führten wir im präparativen Maßstabe durch. n-Butanol wurde deswegen gewählt, weil sich hier etwaige Unterschiede stärker auswirken sollten als bei Äthanol, das gegenüber Methanol nur eine CH_2-Gruppe mehr besitzt.

Tatsächlich traten im Chromatogramm Formamid/Benzol zwei neue Flecken auf (PChr. 13). Die eine Substanz blieb am Startpunkt zurück, während die andere einen ziemlich hohen R_F-Wert besaß. Im Gegensatz zum Abbau in methanolhaltiger Lösung erfolgte also hier kein vollständiger Umsatz zum Butoxylakton. Die längere Kette des n-Butanols addiert sich offenbar schwerer an die bei der Oxydation entstandene Aldehydgruppe als das Methanol. Bereits bei der Spaltung in Gegenwart von Äthanol hatte sich neben der Äthoxyverbindung eine polarere Substanz gebildet.

Durch Adsorptionschromatographie an Kieselgel konnte der unpolarere Stoff abgetrennt und nach Umkristallisieren charakterisiert werden.

Die Verbindung ist ebenso wie das Methoxylakton leicht zersetzlich. Diese Tatsache erklärt vielleicht auch den Befund, daß der Kohlenstoffwert um 0,91 % zu tief gefunden wurde.

Das UV-Spektrum des Butoxylaktons in Chloroform-Lösung zeigt ein Maximum bei 305 mμ und log ε = 1,67. Die Extinktion ist für zwei Carbonylgruppen allerdings etwas niedrig (s. Abb. 9).

Jedenfalls ist die 10 ß-Aldehydgruppe noch vorhanden; denn im IR-Spektrum finden sich folgende Absorptionsbanden:

2776 cm^{-1}, schwache Schulter: (C-H)-Valenzschwingung
1718 cm^{-1}, Schulter: (C=O)-Streckschwingung.

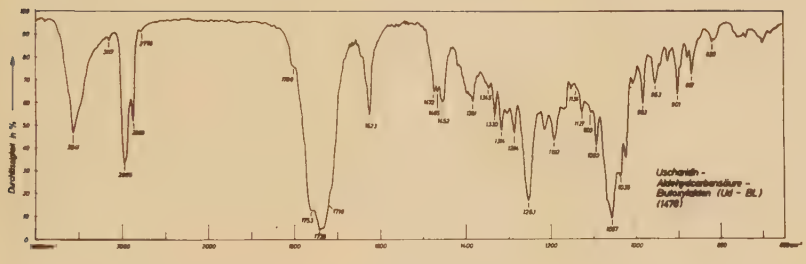


Abb. 3

IR-Absorptionsspektrum des Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Butoxylaktons.
(2,6 mg pro 1,0 g KBr)

Da Chloroform nur bis 240 mμ durchlässig ist, konnte im UV-Bereich das Butenolid-Maximum nicht bestimmt werden. In Äthanol, sowie Äther oder n-Hexan ist die Substanz zu schwer löslich. Dagegen lassen sich im Infraroten die typischen Schwingungsfrequenzen eines α,ß-ungesättigten-γ-Laktons nachweisen:

3117 cm^{-1},	schwache Bande:	(C-H)-Valenzschwingung an $H\diagdown\overset{\beta}{C} = \overset{\alpha}{C}\diagup$
1798 " ,	Schulter:	(C=O/C=C)-Kombinationsschwingung
1738 " ,	starke Bande:	(C=O)-Streckschwingung
1623 " ,	mittelstarke, scharfe Bande:	(C=C)-Streckschwingung
820 " ,	schwache, scharfe Bande:	(C-H)-Waggingschwingung an $H\diagdown\overset{\beta}{C} = \overset{\alpha}{C}\diagup$

Außerdem finden sich hier, wie beim Methoxylakton, die Laktonbanden bei 1753 cm^{-1} und 1253 cm^{-1}, die der (C=O)- bzw. (C-O)-Valenzschwingung entsprechen, sowie das (C-O-C-O-)-Valenzschwingungsdublett bei 1127 cm^{-1} und 1093 cm^{-1}. Bei 1035 cm^{-1} absorbiert die zur Laktongruppierung gehörige (C-O/C-C)-Kopplungsschwingung.

Die OH-Valenzschwingungen der Hydroxylgruppen liegen im Bereich um 3541 cm^{-1}. Es sind also Wasserstoffbrückenbindungen vorhanden. Auch die den beiden freien Hydroxylgruppen entsprechenden Schlüsselbanden treten auf:

$\bar{\nu}$ Max	Intensität	Schwingungstyp	Zuordnung
1314 cm^{-1}	mittelstark, scharf	OH-Deform.	Tertiäre OH-Gruppe 14 ß - OH
1134 "	Schulter	C-O-stretch.	
1284 cm^{-1}	mittelstark, scharf	OH-Deform.	Sekundäre OH-Gruppe 11 α - OH
1057 "	stark, scharf	C-O-stretch.	

Die (C-O/C-C)-Kopplungsschwingung der 11 α-Hydroxylgruppe fällt wieder in den Frequenzbereich der entsprechenden Schwingung des Laktons (siehe oben).

Die der Ätherbrücke zwischen Genin und "Zuckerteil" zugehörige (C-O-C)-Valenzschwingung liegt bei 1103 cm^{-1}. Die übrigen Banden sind den beim Methoxylakton besprochenen analog.

Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in reinem Chloroform.

Bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf eine Lösung des Herzgiftes in reinem Chloroform ohne jeglichen Alkoholzusatz sollte sich die Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure isolieren lassen. Das verwandte Chloroform, gereinigt durch adsorptive Filtration über basisches Aluminiumoxyd, Aktivitätsstufe I, enthielt noch einen Restgehalt von etwa 0,005 % Wasser (57). Dies genügt für eine Hydratbildung an der aktivierten Carbonylgruppe im Uscharidin-"Zucker", also müßte Bleitetraacetat mit Uscharidin reagieren.

Als wir diesen Versuch durchführten, konnte bereits nach wenigen Minuten eine stark polare Verbindung papierchromatographisch nachgewiesen werden (vgl. PChr. 16). Beim Aufarbeiten der Reaktionslösung wandelte sich diese jedoch in eine Substanz um, die im System Formamid/Chloroform mit der Front lief. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um die Bildung eines Sechsring-Laktons aus der C-4'-Carboxylgruppe und der Hydratform der bei der Oxydation entstandenen Aldehydgruppe. Eine derartige Laktonisierung könnte beim Ausschütteln der Lösung mit Wasser unter Katalyse der anwesenden Essigsäure erfolgt sein.

Eine Entscheidung hierüber läßt sich natürlich nur an Hand der Analyse und der IR-, sowie UV-Spektren der in reinem Zustand isolierten Verbindung fällen. Aus Substanz- und Zeitmangel wurde aber ein präparativer Abbau nicht mehr durchgeführt.

Abbauversuche am Calotropin.

Perjodsäure-Spaltung des Calotropins.

Beim Perjodsäure-Abbau des Calotropins erhielt W. GEIGER (12, 28) neben Calotropagenin als Hauptprodukt einen Stoff, der im System Formamid/Methylenchlorid mit der Front lief und bei saurer Hydrolyse Crotonaldehyd gab. Auf Grund dieser Ergebnisse und von Analogieschlüssen zum Uscharidin-Abbau hatte er die Bildung einer Aldehyd-Carbonsäure $C_{28}H_{38}O_9$ angenommen. Wegen ihres hohen R_F-Wertes in Formamid/Methylenchlorid liegt sie vermutlich als Oxylakton vor. Es gelang W. GEIGER aber nicht, die Substanz zu kristallisieren.

Wir arbeiteten den Versuch nach, wollten jedoch durch Umsatz mit Dicyclohexylamin, wenn möglich, das Abbauprodukt in Form seines Dicyclohexylammoniumsalzes isolieren. Dabei entstand hauptsächlich Calotropagenin (PChr. 19). Auch bei einem Umsatz ohne anschließende Dicyclohexylamin-Zugabe stellte dieses das Hauptprodukt dar. F. BRUNNER beobachtete das gleiche (58). Bei einer papierchromatographischen Verfolgung des Reaktionsgeschehens im System Formamid/Benzol-Chloroform (1 : 1) ergab sich weiterhin, daß die unpolare Verbindung in geringer Menge noch einige andere Substanzen enthielt (vgl. PChr. 20).

Das Verhältnis von entstandenem Calotropagenin zu Calotropin-Aldehyd-Carbonsäure hängt offensichtlich sehr stark von den jeweiligen Reaktionsbedingungen ab. Der geöffnete "Zuckerring" läßt sich vom Genin leicht hydrolytisch abspalten. Allerdings wurde bei den bisher durchgeführten Hydrolysenversuchen die Ätherbrücke zwischen Aglykon und dem "Zucker"-Bruchstück erst bei schwachem Erhitzen mit starken Säuren (8, 12, 26, 28) oder bei längerem Stehenlassen bei Raumtemperatur (33) gelöst. Dies kann man durch eine zusätzliche Laktol-Bindung zwischen dem

"Zuckeranteil" und der C-19-Aldehydgruppe erklären, wie sie bei der Boraxsäure, dem Uscharidin-Dicarbonsäure-Monomethylester und, zumindest teilweise, bei der Uscharidin-Dicarbonsäure angenommen wird. Wie aus den Versuchen hervorgeht, erfolgt die Ätherspaltung des Calotropin-Abbauproduktes noch leichter. Wahrscheinlich findet bei der Calotropin-Aldehyd-Carbonsäure eine Laktolisierung zwischen der Carboxylgruppe an C-2' und der in γ-Stellung vorhandenen C-4'-Aldehydgruppe statt. Diese dürfte gegenüber der C-19-Aldehydgruppe des Genins sterisch begünstigt sein. Damit fehlt die oben erwähnte zusätzliche Bindung zum Calotropagenin und die Verbindung wird schon unter sehr milden Bedingungen hydrolysiert.

Umsatz des Calotropins mit Bleitetraacetat.

Um die stark sauren Reaktionsbedingungen und das Arbeiten in wäßriger Lösung zu vermeiden, versuchten wir auch beim Calotropin einen Abbau mit Bleitetraacetat durchzuführen. Calotropin setzt sich ebenfalls rasch mit diesem Reagens um und es entsteht zunächst kein Calotropagenin (PChr. 23). Aber im Gegensatz zum Uscharidin erhielten wir hier, selbst bei kurzer Einwirkung, kein einheitliches Produkt, sondern im papierchromatographischen System Formamid/Benzol-Chloroform (1 : 1) traten eine Reihe von neuen Flecken auf (siehe PChr. 21).

Bei einem Versuch, die zu erwartende Calotropin-Aldehyd-Carbonsäure als Semicarbazon auszufällen, entstand ein Gemisch. In ihm ließen sich Calotropagenin und dessen Semicarbazon papierchromatographisch nachweisen. Außerdem hatte sich ein ziemlich polarer Stoff gebildet, der wahrscheinlich das Semicarbazon der Aldehyd-Carbonsäure darstellt (PChr. 22). Eine Auftrennung des Gemisches durch Adsorptionschromatographie wurde wegen Substanzmangels nicht versucht. Sie dürfte bei den stark polaren

Substanzen, die sich nur wenig in ihren R_F-Werten unterscheiden, nicht ganz einfach sein.

Da die Bleitetraacetat-Oxydation beim Calotropin, wie aus obigem hervorgeht, nicht übersichtlich verlief, wurden keine weiteren Versuche in dieser Richtung unternommen.

Bleitetraacetat-Oxydation des Calotropagenins.

Calotropagenin wird von Perjodsäure nicht angegriffen (26). Es enthält somit keine nachbarständigen Hydroxylgruppen. Dies folgt auch aus einer eingehenden Analyse des IR-Absorptionsspektrums durch F. BRUNNER (33), wonach Calotropagenin ein 3(ß),11(α),14(ß)-Trihydroxy-19-oxo-5(α)-card-20(22)-enolid ist.

Man sollte auf Grund des Fehlens einer 1,2-Diolgruppierung daher annehmen, daß Calotropagenin gegen Bleitetraacetat ebenfalls stabil ist. Zu unserer Überraschung setzt sich jedoch Calotropagenin rasch mit dem CRIEGEE'schen Reagens um. Aus dem Papierchromatogramm (PChr. 24) kann man ersehen, daß das eingesetzte Calotropagenin schon nach wenigen Minuten vollkommen verschwunden ist. An seiner Stelle erscheint als Hauptprodukt eine Verbindung, die im System Formamid/Chloroform einen R_F-Wert von etwa 0,82 besitzt. (Genaue R_F-Werte lassen sich in den verwandten Systemen nicht angeben, da sie von der Imprägnierung abhängen). Sie ist durch geringe Mengen von noch schneller laufenden Substanzen verunreinigt.

Über die möglichen Angriffspunkte des Bleitetraacetats am Calotropagenin können wir nichts Genaues aussagen. Dies wäre erst möglich, wenn zumindest Analysenwerte, sowie IR- und UV-Spektrum des Reaktionsproduktes vorlägen. Leider standen uns nur wenige Milligramm Calotropagenin zur Verfügung, so daß wir uns mit einer papierchromatographischen Untersuchung des Reaktionsverlaufes begnügen mußten.

Immerhin läßt sich ein Angriff des Bleitetraacetats am α,ß-ungesättigten-γ-Lakton-Ring ausschließen; denn die KEDDE-Reaktion, die auf dem intakten Butenolidring beruht, wird auch von den neu entstandenen Verbindungen gegeben.

Eine einfache Acetylierung der sekundären Hydroxylgruppen kann ebenfalls nicht stattgefunden haben. Dies zeigt eindeutig der papierchromatographische Vergleich mit Calotropagenin-diacetat (siehe PChr. 25).

Untersuchungen von O. JEGER, K. HEUSLER und Mitarbeitern an Pregnanderivaten ergaben, daß Steroide, die am Grundgerüst noch freie Hydroxylgruppen besitzen, mit Bleitetraacetat reagieren (59 - 63). Dabei bildeten sich Derivate mit einem intramolekularen fünf- oder sechsgliedrigen Ätherring. Die Autoren deuten den Verlauf der Ringschluß-Reaktion so, daß intermediär durch eine schnelle reversible Alkoholyse ein Blei(IV)-Alkoxylat $RO-Pb(OAc)_3$ entsteht. Dieses zerfällt unter Abspaltung der $Pb(OAc)_3$-Gruppe. Als Zwischenstufe wird das Auftreten eines elektronenarmen Sauerstoffatoms (Kation oder Radikal) diskutiert, das dann aktivierte H-Atome substituieren oder sich, zusammen mit einem Acetatrest, an Doppelbindungen addieren könnte. So wurde z.B. aus 3α-Hydroxy-11-Keto-20,20-äthylendioxy-5(ß)-pregnan bei Behandlung mit Bleitetraacetat 3(α),9(α)-Oxido-11-Keto-20,20-äthylendioxy-5(ß)-pregnan gewonnen (61). Selbst an nicht aktivierten Kohlenstoffatomen konnte bei günstiger räumlicher Lage der Reaktionszentren eine Substitution erzielt werden (59, 62). Allerdings wurde dabei bei erhöhter Temperatur gearbeitet.

Würde beim Calotropagenin eine ähnliche Umsetzung stattfinden, so müßte die Substitution an einer stark aktivierten C-H-Bindung erfolgen; denn die Reaktion des Calotropagenins mit Bleitetraacetat geht außerordentlich rasch und bereits bei Raumtemperatur vor sich. Einziges reaktionsfähiges H-Atom im Steroid-Grundgerüst ist dasjenige an C-17, das durch die konjugierte C=C-C=O-Doppelbindung des Butenolidringes aktiviert ist. Es wäre denkbar, daß sich hier mit der 14 ß-Hydroxylgruppe über ein entsprechendes Blei(IV)-Alkoxylat, ein fünfgliedriger 14,17-Äther ausbildet. Allerdings bliebe dann unverständlich, warum Uscharidin nicht in der gleichen Weise reagiert.

Zu erwägen wäre noch eine Oxydation der angulären 10 ß-Aldehydgruppe durch das starke Oxydationsmittel Bleitetraacetat. Die Aldehydfunktion im Calotropagenin läßt sich leicht in die Carboxylgruppe überführen. Calotropagenin ist sogar autoxydabel (13, 28). Uscharidin autoxydiert sich zwar ebenfalls an der Luft unter Lichteinwirkung, aber, wie von uns durchgeführte Versuche ergaben, wesentlich langsamer als Calotropagenin. Dies wäre vielleicht eine Erklärung dafür, daß Uscharidin bei kurzdauernder Einwirkung von Bleitetraacetat nur im "Zuckerteil" angegriffen wird.

Die entstandene Calotropagenin-säure-(19) müßte sich allerdings sofort zu einem Lakton umsetzen. Anders ließe sich der hohe R_F-Wert des Reaktionsproduktes nicht erklären. Die Bildung eines Laktons aus der Calotropagenin-säure-(19) hat auch W. GEIGER beobachtet (13, 26, 28).

Eine gewisse Unterstützung dieser Reaktionsdeutung sehen wir in der Tatsache, daß beim Stehenlassen des erhaltenen Reaktionsproduktes mit wäßrig-methanolischer Kaliumhydrogencarbonat-Lösung ein stark polarer Stoff entstand, der etwa die gleiche Laufstrecke wie die Calotropagenin-säure-(19) aufwies (siehe PChr. 26). Unter dem Einfluß des schwachen Alkalis könnte sich die Laktonbindung gelöst haben.

Eine genaue Aufklärung des Reaktionsverlaufs kann aber, wie erwähnt, nur mit Hilfe eines präparativen Ansatzes versucht werden.

Versuche zur Darstellung des Uscharidin-Dicarbonsäure-Dimethylesters.

Beim Perjodsäure-Abbau des Uscharidins in wasserhaltigem Dioxan oder Tetrahydrofuran bildet sich die Uscharidin-Dicarbonsäure, die aber nicht frei, sondern als Gleichgewichtsgemisch aus Laktolsäure, Anhydrid und Dilakton vorliegt (33). Bei der Veresterung dieser Abbauprodukte mit Diazomethan entsteht in feuchtem Äther nur der Monomethylester. Durch die Laktolbindung der Carboxylgruppe an C-2' mit der C-19-Aldehydgruppe des Genins ist erstere der weiteren Veresterung entzogen. Das vorhandene Wasser reicht nicht aus, um diese anscheinend sehr feste Bindung zu lösen (12, 28).

Auch F. BRUNNER konnte den Uscharidin-Dicarbonsäure-Dimethylester nicht fassen. Bei der Methylierung des Dicyclohexylammoniumsalzes der Uscharidin-Dicarbonsäure entstanden stets drei Substanzen, von denen das Hauptprodukt als Monodicyclohexylammoniumsalz des Uscharidin-Dicarbonsäure-Monomethylesters identifiziert wurde (33). Bei einem der beiden anderen, in geringer Menge gebildeten Methylierungsprodukte vermutet F. BRUNNER auf Grund des IR-Absorptionsspektrums, daß das isomere Estersalz vorliegt. Auch die dritte Substanz zeigt im IR-Spektrum noch die charakteristischen Banden eines sekundären Ammoniumsalzes. Eine weitere Methylierung des Estersalzes, das auch aus Uscharidin-Dicarbonsäure-Monomethylester mit Dicyclohexylamin erhalten wurde, gelang nicht (33).

Eine Umsetzung des Dicyclohexylammoniumsalzes der Uscharidin-Dicarbonsäure mit Diazomethan ist nur dann zu erklären, wenn man annimmt, daß das Salz wenigstens teilweise in Form der nicht

oder nur teilweise dissoziierten Additionsverbindungen vorliegt. Letztere liefern dann auch die entsprechenden Estersalze. Da der Diester bei diesen Umsetzungen offenbar nicht entstand, ist wahrscheinlich die reine Additionsverbindung im Gleichgewichtsgemisch nur in ganz untergeordnetem Maße vorhanden.

In Salzform ist die Uscharidin-Dicarbonsäure durchaus beständig. Nun lassen sich bekannterweise Ester auch durch Alkylieren von Silbersalzen mit Alkyljodiden darstellen. Da das Bis-dicyclohexylammoniumsalz der Uscharidin-Dicarbonsäure leicht entstand, sollte jene auch ein entsprechendes Disilbersalz geben, das dann mit Methyljodid weiter umgesetzt werden könnte. Es war deshalb zu prüfen, ob man nicht auf diesem Wege zum Uscharidin-Dicarbonsäure-Dimethylester gelangen kann.

Zur Darstellung des Silbersalzes wurde das Perjodsäure-Abbauprodukt in methanolischer Lösung mit verdünntem Ammoniak neutralisiert und mit wäßriger Silbernitrat-Lösung versetzt. Dabei fiel das Silbersalz in Form weißer Flocken aus. Es ist, wie alle Silbersalze, ziemlich lichtempfindlich. Schon bei kurzem Stehen an Tageslicht verfärbt es sich nach braun. Aus diesem Grunde ließen wir die frischgefällte Verbindung sofort nach ihrer Isolierung mit Methyljodid weiterreagieren.

In Parallelversuchen führten wir die Alkylierung unter Zugabe verschiedener Verdünnungsmittel durch. In allen Fällen war ein Umsatz erfolgt, aber auch hier entstand nie ein einheitliches Produkt (siehe PChr. 27). In dem Gemisch ließ sich papierchromatographisch Uscharidin-Dicarbonsäure-Monomethylester nachweisen. Außerdem hatte sich ein unpolares Produkt gebildet. Hier handelt es sich vermutlich um den gesuchten Dimethylester. Die polaren Verbindungen sind wohl zum Teil nicht umgesetztes Silbersalz (die verwandten Solventien lösen das Salz nur schlecht, so daß wir in Suspension arbeiten mußten); zum Teil liegen viel-

leicht auch ähnliche Estersalze vor, wie sie F. BRUNNER beim Methylieren des Bis-dicyclohexylammoniumsalzes erhalten hat (s. o.). Sie entstehen besonders bei Verwendung von Aceton als Verdünnungsmittel (vgl. PChr. 27 und 28).

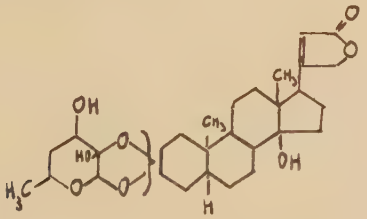
Da also auch bei der Methylierung des Disilbersalzes der Uscharidin-Dicarbonsäure mit Methyljodid immer eine Reihe von Reaktionsprodukten entstand und die Ausbeuten nicht sonderlich gut waren, endlich die Isolierung des Silbersalzes wegen seiner Zersetzlichkeit Schwierigkeiten bereitete, wurde auf einen präparativen Ansatz verzichtet.

Diskussion einer weiteren möglichen Strukturformel des Uscharidins.

Alle bisher durchgeführten Abbauversuche und Reaktionen am Uscharidin und Calotropin führten zu dem Ergebnis, daß die "Zucker" der Calotropis-Herzgifte carbocyclische Hexosen darstellen, die über eine Ätherbrücke zwischen C-1' des Cyclopentan-Rings und C-3 des Calotropagenins mit dem Aglykon verknüpft sind.

Dadurch unterscheiden sich die Calotropis-Cardenolide von den übrigen Herzgiften, die echte Glykoside sind und in einer heterocyclischen sauerstoffhaltigen Ringform vorliegen. Die glykosidische Bindung läßt sich leicht enzymatisch oder durch Einwirkung von Säuren spalten. Im Gegensatz dazu wird bei den Calotropis-Herzgiften die ätherartige Verknüpfung zwischen "Zucker" und Genin erst nach Öffnung des "Zuckerrings" leicht durch Säuren gelöst.

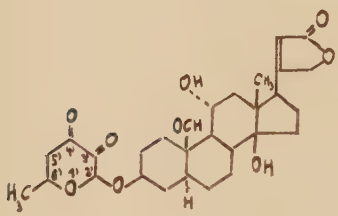
Diese schwierige Hydrolysierbarkeit haben die Calotropis-Cardenolide mit Gomphosid (I), einem Herzgift aus Asclepius fruticosa, gemeinsam. R. G. COOMBE und T. R. WATSON schreiben dem Zuckerrest des Gomphosids die Struktur eines 4,6-Bisdesoxy-osons zu (65). Dieses ist über zwei Sauerstoffbrücken mit Gomphogenin verbunden.



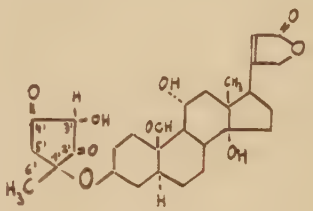
(I)

Eine derartige Verknüpfung kommt allerdings bei Uscharidin und Calotropin nicht in Frage; denn im Calotropagenin liegt keine vicinale Glykolgruppierung vor. Dies ergibt sich eindeutig aus dem Umsatz mit Perjodsäure, die das Genin nicht angreift (26). Gomphogenin dagegen wird abgebaut.

Eine denkbare Strukturformel für Uscharidin, bei der der "Zuckeranteil" wie bei allen anderen Herzglykosiden in der Pyranoseform vorliegt, wäre folgende (II):



(II)



(III)

(Die Bezifferung der jeweiligen Kohlenstoffatome des "Zuckerteils" in Formel (II) und (III) stimmt nicht überein.)

Die bisher vertretene Strukturauffassung des Uscharidins zeigt Formel (III).

Bei Formel (II) hätte man es ebenfalls mit einem Derivat eines Bisdesoxyosons zu tun. Dieses wäre an C-2' mit der 3 ß-Hydroxylgruppe des Calotropagenins glykosidisch verbunden.

Einen Hinweis auf eine derartige Glykosidbindung könnte man in dem im IR-Absorptionsspektrum des Uscharidins auftretenden (C-O-C-O-)-Valenzschwingungsdublett bei 1125 cm^{-1} und 1090 cm^{-1}

sehen. F. BRUNNER ordnete diese Banden der Halbacetalgruppierung zwischen der C-3'-Hydroxylgruppe und der C-19-Aldehydgruppe zu (33).

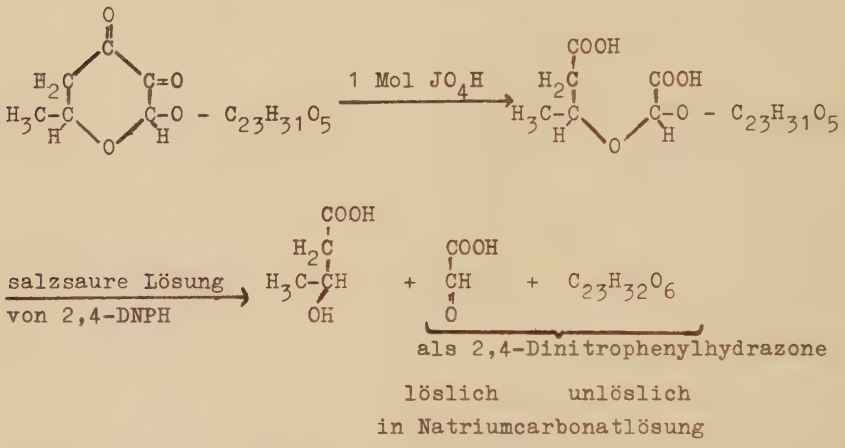
Formel (II) erklärt aber nicht die schwer erfolgende Hydrolyse, es sei denn man formuliert noch eine zusätzliche Halbacetalbindung zwischen einer der Carbonylgruppen der Hexose und einer Hydroxylgruppe im Genin oder der Hydroxylgruppe einer Enolform der Zuckerkomponente und der Aldehydgruppe an C-19 des Calotropagenins.

Gegen Formel (II) und für ein Methylcyclopentan-Gerüst des "Zuckers" spricht die IR-Bande der (C=O)-Streckschwingung bei 1750 cm^{-1}. Sie liegt im Gebiet der Absorption von Fünfringketonen (33, 66). Außerdem hat beim Uscharidin die Intensität der (C-C)- und (C-H)-Schwingungsfrequenzen des Cyclopentan-Systems gegenüber der bei Calotropagenin zugenommen (33). Schließlich ließe sich die Bildung der Boraxsäure an Hand dieser Formel nicht erklären.

Eine eindeutige Entscheidung, ob bei Uscharidin die bisher vorgeschlagene und durch zahlreiche Reaktionen untermauerte Struktur (III) vorliegt, mit einem 1'-Methyl-cyclopentandion-(2',4')-ol-(3'), das ätherartig in der C-1'-Stellung mit der 3 ß-Hydroxylgruppe des Genins verknüpft ist, oder ob der Zuckerrest wie in Formel (II) als 6'-Methyl-tetrahydropyrandion-(3',4')-ol-(2') mit Calotropagenin glykosidisch verbunden ist, sollte sich mit Hilfe des Perjodsäure-Abbaus treffen lassen.

Unterbricht man den Perjodsäure-Abbau des Uscharidins nach Verbrauch von einem Mol Perjodsäure, so müßte nach Formel (II) eine Dicarbonsäure entstehen, die sich als gemischtes Acetal der Glyoxylsäure mit ß-Hydroxybuttersäure und Calotropagenin auffassen läßt. In salzsaurer Lösung würde dieses Acetal hydrolysiert werden zu Calotropagenin, ß-hydroxybuttersäure und

Glyoxylsäure, die sich in Gegenwart von 2,4-Dinitrophenylhydrazin als schwerlösliches Dinitrophenylhydrazon isolieren lassen sollte. Das gleichzeitig gebildete 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Calotropagenins könnte man durch Behandeln der Fällung mit Sodalösung abtrennen. Das Derivat der Glyoxylsäure liefert ein lösliches Natriumsalz. Dagegen bleibt das Dinitrophenylhydrazon des Aglykons, das keine Säuregruppe enthält, ungelöst im Rückstand.



Beim Gomphosid wurde das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Glyoxylsäure erhalten (65).

Um diese Hypothese zu prüfen, unterbrachen wir den Perjodsäure-Abbau des Uscharidins nach Verbrauch von 1 Mol Perjodsäure. Dies ist bei Arbeiten in Tetrahydrofuran nach 24 Stunden der Fall (28). Die erhaltene Abbaulösung wurde eingeengt und mit einer 0,1 %igen Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2 n-Salzsäure stehengelassen. Ein papierchromatographischer Vergleich (PChr. 29) mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Glyoxylsäure zeigte, daß sich keine Glyoxylsäure gebildet hatte. Damit ist Formel (II) für Uscharidin widerlegt.

Zusammenfassung.

Durch Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins konnte die bisher vorgeschlagene Struktur des "Zuckerteils" als 1'-Methyl-cyclopentandion-(2',4')-ol-(3') weiter gesichert werden.

Unter Verbrauch von 1 Mol Bleitetraacetat entstand in Chloroform-Lösung eine Glyoxal-Carbonsäure. In Gegenwart von Alkoholen bildete diese ein Halbacetal, das sich anschließend laktonisierte. Das Methoxylakton und Butoxylakton der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure konnten isoliert und charakterisiert werden. Die IR-Absorptionsspektren dieser Substanzen wurden diskutiert. Das Methoxylakton erwies sich als identisch mit dem Neutralkörper, den A. ROHDEWALD bei der Perjodsäure-Oxydation des Uscharidins in Methanol erhalten hatte. Die Vorteile der Bleitetraacetat-Spaltung gegenüber dem Abbau mit Perjodsäure wurden erörtert.

Die Hydrolyse des Methoxylaktons mit wäßrig-methanolischer Kaliumhydrogencarbonat-Lösung lieferte das Kaliumsalz der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure. Analyse, sowie UV- und IR-Spektrum machen wahrscheinlich, daß es als Dihydrat vorliegt.

Das Verhalten des Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylaktons und des Dicyclohexylammoniumsalzes der Uscharidin-Dicarbonsäure gegenüber Magnesiumchlorid wurde untersucht.

Der Umsatz des Calotropins und des Calotropagenins mit Bleitetraacetat wurde papierchromatographisch verfolgt. Für das Calotropagenin wurden die möglichen Angriffspunkte des Bleitetraacetats diskutiert.

Zur Gewinnung des Uscharidin-Dicarbonsäure-Dimethylesters wurde aus dem beim Perjodsäure-Abbau in wäßrigem Dioxan erhaltenen Abbauprodukt das Silbersalz der Uscharidin-Dicarbonsäure hergestellt und mit Methyljodid in verschiedenen Solventien umgesetzt. In dem entstandenen Reaktionsgemisch ließ sich der Monomethylester papierchromatographisch nachweisen. In einem weiteren Stoff mit hohem R_F-Wert vermuten wir den gewünschten Uscharidin-Dicarbonsäure-Dimethylester.

Eine weitere mögliche Strukturformel des Uscharidins, die dieses als ein echtes Glykosid auffäßt, wurde diskutiert. Nach Unterbrechen des Perjodsäure-Abbaus in wäßrigem Tetrahydrofuran nach Verbrauch von 1 Mol Perjodsäure blieb die entstandene Verbindung mit einer salzsauren Lösung von 2,4-Dinitrophenylhy - drazin stehen. Papierchromatographisch konnte bewiesen werden, daß sich dabei keine Glyoxylsäure gebildet hatte. Somit kann man ausschließen, daß beim "Zuckerteil" der Calotropis-Herzgifte die Pyranoseform einer Hexose vorliegt, die glykosidisch mit dem Genin verbunden ist.

Experimenteller Teil.

Allgemeine Bemerkungen:

Verwandte Abkürzungen:

Lsg. = Lösung
AChr. = Adsorptionschromatographie
PChr. = Papierchromatogramm

Chf. = Chloroform, Mechl. = Methylenchlorid, Be. = Benzol, MeOH = Methanol, EtOH = Äthanol, ButOH = n-Butanol, Okt. = Oktanol, W. = Wasser, Ac. = Aceton, Fmd. = Formamid, Hex. = n-Hexan, Petr. = Petroläther, Äth. = Äther, THF = Tetrahydrofuran, EtOAc = Äthylacetat, $Pb(OAc)_4$ = Bleitetraacetat, Dicycl. = Dicyclohexylamin.

U = Uscharin
Ud = Uscharidin
Ud-Sre. = Uscharidin-Dicarbonsäure
Ud-S = Bisdicyclohexylammoniumsalz der Uscharidin-Dicarbonsäure
UdMME = Uscharidin-Monomethylester
UdML = Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylakton
UdEL = Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Äthoxylakton
UdBL = Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Butoxylakton
Ct = Calotropin
Ctg = Calotropagenin

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Monoskop V der Firma H. Bock, Frankfurt/Main bestimmt. Sie sind nicht korrigiert.

Zur Aufnahme der Absorptionsspektren dienten analysenreine Substanzen.

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit dem automatisch registrierenden Spectrophotometer DB der Firma Beckman gemessen.

Die Bestimmung der IR-Absorptionsspektren erfolgte mit dem Doppelstrahl-IR-Spektrograph Nr. 86 der Firma E. Leitz, Wetzlar mit NaCl-Prisma. Die Wellenzahlen der Absorptionsmaxima wurden mit Hilfe von Polystyrol-Eichbanden korrigiert. Für die Anfertigung der Reproduktionen der IR-Absorptionsspektren möchten wir Herrn A. Hertwig an dieser Stelle herzlich danken.

Die Mikroanalysen wurden von dem Mikroanalytischen Laboratorium Dr. Ing. A. Schoeller, Kronach, durchgeführt.

Bemerkungen zur Chromatographie.

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel für chromatographische Zwecke, Aktivitätsstufe I, der Firma Woelm, Eschwege, benutzt. Das zur Reinigung der Lösungsmittel eingesetzte Aluminiumoxyd lieferte ebenfalls die Firma Woelm, Eschwege.

Der verwandte Fraktionssammler stammte von der Firma Bender und Hobein, München.

Die Papierchromatographie erfolgte an Chromatographiepapier Nr. 2043 b Mgl von Schleicher und Schüll.

Für unpolare Herzgifte diente die Chromatographie an formamidimprägniertem Papier. Zum Imprägnieren verwandten wir eine 30 %ige Lösung von Formamid in Aceton.

Stark polare Substanzen wurden im System Oktanol/Wasser chromatographiert. Dazu wurde das Papier mit einer 25 %igen acetonischen Lösung von n-Oktanol imprägniert.

Um die Herzgifte sichtbar zu machen, besprühten wir das Papierchromatogramm mit dem modifizierten Reagens nach KEDDE (67, 68, 26).

Reinigung der benutzten Lösungsmittel:

Chloroform: Für chromatographische Zwecke wurde Chloroform mit Wasser ausgeschüttelt, mit festem K_2CO_3 getrocknet und fraktioniert destilliert.

Zur Herstellung von Reinstchloroform als Lösungsmittel für den Bleitetraacetat-Abbau wurde das so vorgereinigte Chloroform mittels adsorptiver Filtration durch basisches Al_2O_3, Akt.St. I, von Alkohol, Wasser und Spuren freier Salzsäure weitgehend befreit (69). Diese Reinigung wurde jeweils erst kurz vor der Anwendung des Chloroforms durchgeführt.

Methylenchlorid wurde wie Chloroform behandelt.

Benzol: Das verwandte Benzol war über Natriumdraht destilliert worden. Für den Bleitetraacetat-Abbau wurde es noch anschließend durch basisches Al_2O_3, Akt. St. I, filtriert (69).

Eisessig: Käuflicher Eisessig wurde mit CrO_3 einige Stunden am Rückfluß gekocht und anschließend fraktioniert destilliert (Kp. 117 - 118°).

Methanol und Äthanol wurden auf die übliche Weise absolutiert.

n-Butanol: Das käufliche n-Butanol wurde mit 10 % seines Gewichts an CaO versetzt, 2 Stunden gerückflußt und destilliert (Kp. 117°).

n-Oktanol: Verwendet wurde n-Oktanol, primär, rein der Firma Riedel de Haen AG, Seelze-Hannover.

Aceton wurde durch Erhitzen mit $KMnO_4$ unter Rückfluß und darauffolgende Destillation von Verunreinigungen befreit.

Formamid: Verwendet wurde Formamid für Chromatographie der Firma E. Merck, Darmstadt.

Dioxan: Käufliches Dioxan wurde mit 1/10 seines Volumens an 1 n-HCl 7 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dabei wurde ein schwacher N_2-Strom durch die Lösung geleitet. Anschließend wurde mit Ätzkali über Nacht getrocknet. Die wäßrige Schicht wurde abgetrennt. Das Dioxan wurde nach weiterem Trocknen mit Natrium fraktioniert destilliert (Kp. 100 - 103°) und in braunen Flaschen aufbewahrt.

Tetrahydrofuran: Das Handelsprodukt wurde 3 Tage über Ätzkali stehengelassen, abgetrennt und fraktioniert destilliert. Verwendet wurde die Mittelfraktion (Kp. 64 - 66°).

Äthylacetat: Käufliches Äthylacetat wurde dreimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Pottasche getrocknet und fraktioniert destilliert. Die mittlere Fraktion wurde mit P_2O_5 getrocknet und destilliert (Kp. 76 - 77°).

Dicyclohexylamin der Firma Schuchardt/München konnte ohne jede weitere Reinigung verwendet werden.

Beschreibung der Versuche.

E. I. Darstellung von Uscharidin durch GIRARD-Spaltung des Uscharins.

Ud wurde aus U durch GIRARD-Spaltung erhalten (25, 31). Um Lsg.mittel zu sparen und die Herzgifte möglichst quantitativ aus den wäßrigen Lsgen. zu gewinnen, extrahierten wir die GIRARD-Lsg. zunächst mit Mechl. im Schwerflüssigkeitsextraktor. Dabei stellte sich aber heraus, daß bereits bei der nur schwach erhöhten Temperatur (Kp. des Mechl. = 42°) das entstandene Ud in der sauren Lsg. teilweise zu Ctg und dessen Oxydationsprodukt hydrolysiert wurde und die Ausbeute stark absank. Aus diesem Grunde isolierten wir das Ud aus der angesäuerten GIRARD-Lsg. wieder wie bisher durch mehrmaliges Ausschütteln mit Mechl. bei Raumtemperatur.

2229 mg U aus einer AChr. wurden in 30 ml Mechl. und 30 ml MeOH gelöst. Die Lsg. wurde mit 4 g GIRARD T (frisch) umkristallisiert aus absolutem EtOH) und 3 ml Eisessig versetzt und 45 Stunden bei Raumtemperatur sich selbst überlassen. Dann kühlten wir die Lsg. auf - 10° und fügten 60 g zerstoßenes Eis, 1,89 g NaOH (= 90 % der zur Neutralisation erforderlichen Menge), sowie 120 ml W. zu. Um die noch vorhandenen Neutralteile zu entfernen, wurde 6-mal mit je 100 ml Mechl. ausgeschüttelt.

Die vereinigten Mechl.auszüge wurden mit 50 ml W. gewaschen, die zu der GIRARD-Lsg. gegeben wurden. Dann wurde mit 50 ml 2 n-Sodalsg., 50 ml 2 n-Schwefelsäure und zweimal mit je 50 ml W. gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und i. V. eingedampft: 244 mg nicht umgesetzte Anteile (PChr. 1). Die Waschlsgen. enthielten keine Herzgifte.

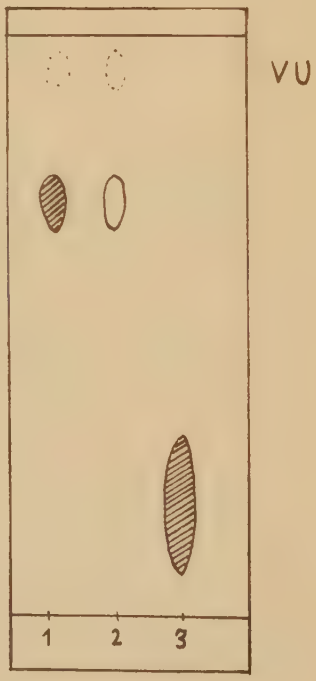
Um die GIRARD-Verbindung zu zersetzen, stellten wir die wäßrige Lsg. mit verdünnter HCl auf p_H = 3 ein und ließen eine Stunde stehen. Anschließend wurde 8-mal mit je 100 ml Mechl. ausgeschüttelt, bis die wäßrige Phase herzgiftfrei war. Nach Waschen der Mechl.extrakte mit 50 ml 1 n-$NaHCO_3$-Lsg. und 50 ml W., Trocknen und Eindampfen hinterblieben 1453 mg schwach gelblich gefärbtes Ud (PChr. 1), das aus Chf./MeOH umkristallisiert wurde.

Stoffbilanz:	Eingesetztes Uscharin:	2 229 mg	
	Nicht umgesetzte Anteile:	244 mg	
	Ud-Rohprodukt:	1 453 mg	
	Erstkristallisat	1 362 mg	(Fp. = 196°)
	Zweitkristallisat	51 mg	(Fp. = 194°)
	Mutterlauge	40 mg	

PChr. 1

System: Fmd./Be.-Chf. (1:1)
Laufzeit: 2,5 Std.

1 = U
2 = nicht umgesetzte Anteile der GIRARD-Spaltung
3 = durch GIRARD-Spaltung erhaltenes Ud
VU = Voruscharin



E. II. Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in methanolhaltigem Chloroform.

Zur Ermittlung der besten Reaktionsbedingungen wurden zunächst einige Vorversuche angestellt.

Bleitetraacetat, dargestellt nach (70) und über P_2O_5 aufbewahrt, kam noch eisessigfeucht zur Anwendung. Das verwandte Chloroform war weitgehend wasser- und alkoholfrei.

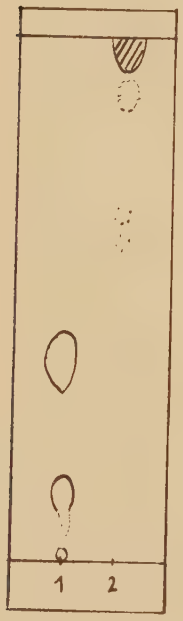
E. II. 1. Vorversuch.

130,0 mg Ud-Chloroform-Verbindung (= 0,2 mmol) wurden in 3,25 ml MeOH und 40 ml Chf. gelöst. Nach Zugabe von 250,0 mg $Pb(OAc)_4$ (= 0,56 mmol) blieb die orangefarbene Lsg. 15 Stunden im Dunkeln stehen. Danach schüttelten wir das Ganze mit 15 ml W. gut durch und filtrierten von den dunkelbraunen Bleidioxyd-Flocken ab. Die wäßrige Schicht wurde im Scheidetrichter abgetrennt. Sie reagierte schwach sauer (p_H = 4) und enthielt keine Herzgifte. Die Chf.-Lsg. wurde mit 10 ml W. gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lsg.mittel i. V. bei 35 - 45° abgezogen. Es hinterblieben 114,7 mg Rückstand, dessen Zusammensetzung die PChr. 2 und 3 zeigen.

Wurde der Rückstand mit 0,3 ml MeOH und 0,1 ml W. versetzt, so entstanden infolge Hydrolyse polarere Produkte (PChr. 3).

Nach Lösen in 4 ml Chf. unter Zusatz einiger Tropfen MeOH und W. (p_H-Wert der Lsg. = 5) wurde Dicycl. bis zur schwach alkalischen Reaktion (p_H = 7 - 8) zugetropft. Die gelbgefärbte Lsg. wurde nach halbstündigem Stehen im Dunkeln auf dem Wasserbad unter

Rühren eingeengt. Beim Anreiben mit Petr. entstanden zunächst Schmieren, die aber bei weiterer Behandlung einen farblosen, kristallinen Niederschlag ergaben. Dieser wurde abgesaugt und mit Petr. zweimal gewaschen. Wir erhielten 129,2 mg eines weißgelben Pulvers, das aber, wie aus PChr. 4 ersichtlich, nicht einheitlich war.



PChr. 2

System: Fmd./Chf.

Laufzeit: 2,5 Std.

PChr. 3

System: Fmd./Be.-Chf. (1:1)

Laufzeit: 2,5 Std.

PChr. 4

System: Okt./W.

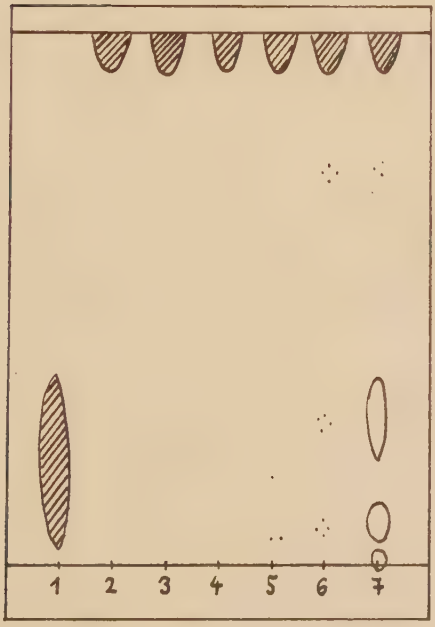
Laufzeit: 21 Std.

1 = Perjodsäure-Abbaulösung des Ud
2 = $Pb(OAc)_4$-Abbaulösung des Ud
3 = Abbaulösung nach Zusatz von MeOH/W.
4 = Abbaulösung nach Zusatz von Dicycl.
5 = Ud-S

E. II. 2. Papierchromatographische Verfolgung des Reaktionsablaufs.

32,5 mg Ud-Chloroform-Verbindung (pchr. rein) wurden in 0,75 ml MeOH und 10 ml Chf. gelöst. Nach Zugabe von 51,5 mg $Pb(OAc)_4$ wurde der Reaktionsverlauf papierchromatographisch verfolgt (siehe PChr. 5).

Nach 6 Stunden wurde die Reaktion durch Zugabe von 4 ml W. abgestoppt. Anschließend wurde filtriert, mit weiteren 4 ml W. gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 35 - 40° i. V. eingeengt. Die Zusammensetzung des Reaktionsproduktes zeigt PChr. 5.



PChr. 5

System: Fmd./Be.-Chf. (1:1)
Laufzeit: 2,5 Std.

1 = Ud
2 = $Pb(OAc)_4$-Abbaulsg. des Ud nach 15 min.
3 = nach 30 min.
4 = " 1 Std.
5 = " 2 Std.
6 = " 4 Std.
7 = nach Aufarbeitung

E. II. 3. Quantitative Verfolgung des Reaktionsablaufs.

Der jeweilige Gehalt an $Pb(OAc)_4$ wurde jodometrisch bestimmt (42, 71, 72).

Probenahme: Nach bestimmten Zeiten wurden jeweils 10 ml der Reaktionslsg. entnommen und in 2 ml einer Lsg. eingebracht, die 10 g KJ und 50 g NaOAc pro 100 ml W. enthielt. Das freigesetzte Jod wurde mit n/20-$Na_2S_2O_3$-Lsg. titriert. Das ausgefällte PbJ_2 braucht man nicht abzufiltrieren.

E. II. 3. A. In Chloroform-Lösung:

Zur Erkennung des Endpunkts benutzten wir den Farbumschlag der Chf.-Lsg. von rotviolett nach farblos (73). Titriert wurde in Schliffkölbchen. Dabei wurde nach jeder Zugabe der Maßlösung gut durchgeschüttelt und kurz gewartet, bis sich das Ganze in zwei Schichten geschieden hatte.

a) Gehaltsbestimmung der Bleitetraacetat-Chloroform-Lösung:
Eingewogen wurden 1015,0 mg $Pb(OAc)_4$ pro 250 ml Chf.
Verbrauch: 3,5 ml n/20-Thiosulfatlsg.
$\hat{=}$ 38,8 mg $Pb(OAc)_4$ pro 10 ml.

Um den Blindverbrauch des MeOH zu bestimmen, setzten wir der Titrationsprobe 0,65 ml MeOH zu:
Verbrauch: 3,35 ml n/20-Thiosulfatlsg.
$\hat{=}$ 37, 1 mg $Pb(OAc)_4$ pro 10 ml.

b) Titrimetrisches Verfolgen des Reaktionsverlaufs:
204,0 mg pchr. reine Ud-Chf.-Verbdg. (= 0,314 mmol) wurden in 6,5 ml MeOH gelöst. Dann füllten wir mit der $Pb(OAc)_4$-Chf.-Lsg. auf 100 ml auf. Den Verbrauch kann man aus folgender Tabelle ersehen:

Zeit	ml n/20 $S_2O_3^=$	Verbrauch an $Pb(OAc)_4$ pro 10 ml in mg	in mmol	Verbrauch an $Pb(OAc)_4$ pro Mol Ud.$CHCl_3$
sofort	2,15	13,30	0,0300	0,955
10 min.	2,15	13,30	0,0300	0,955
30 min.	2,15	13,30	0,0300	0,955
75 min.	1,95	15,52	0,0350	1,114
2 Std.	2,00	14,96	0,0338	1,075
23 Std.	1,90	16,07	0,0363	1,154

E. II. 3. B. <u>In Eisessig-Lösung:</u>

Der Endpunkt wurde wie üblich durch Stärke angezeigt. Allerdings schlägt die Farbe hier von dunkelviolett nach hellgelb (PbJ_2!), also nicht nach farblos, um.

a) Gehaltsbestimmung der Bleitetraacetat-Eisessig-Lösung:

Die Einwaage betrug 1000 mg $Pb(OAc)_4$ pro 250 ml Eisessig.

Verbrauch: 3,60 ml n/20-Thiosulfatlsg.
≙ 39,9 mg $Pb(OAc)_4$ pro 10 ml.

Blindverbrauch des Methanols:
Nach Zusatz von 0,6 ml MeOH zu 10 ml Lsg. wurden titriert:
3,50 ml n/20-Thiosulfatlsg.
≙ 38,8 mg $Pb(OAc)_4$ pro 10 ml.
3,55 ml n/20-Thiosulfatlsg.
≙ 39,4 mg $Pb(OAc)_4$ pro 10 ml.

b) Titrimetrisches Verfolgen des Reaktionsverlaufs:

Die Lsg. von 200,0 mg Ud-Chf.-Verbindung in 6 ml MeOH wurde mit der $Pb(OAc)_4$-Eisessig-Lsg. auf 100 ml aufgefüllt. Pro 10 ml Lsg. sind somit 0,0308 mmol Ud enthalten.

Verbrauch:

Zeit	ml n/20 $S_2O_3^=$	Verbrauch an $Pb(OAc)_4$ pro 10 ml in mg	Verbrauch an $Pb(OAc)_4$ pro 10 ml in mmol	Verbrauch an $Pb(OAc)_4$ pro Mol Ud·$CHCl_3$
15 min.	2,45	12,19	0,0275	0,892
30 min.	2,20	14,96	0,0337	1,094
1 Std.	2,20	14,96	0,0337	1,094
2 Std.	2,20	14,96	0,0337	1,094
19 Std.	2,30	13,86	0,0313	1,016

II. 3. C. <u>In Benzol-Lösung:</u>

a) Gehaltsbestimmung der Bleitetraacetat-Benzol-Lösung:

Es kam eine Lösung von 500 mg $Pb(OAc)_4$ in 200 ml Be. zur Anwendung.

Nach Zusatz von 0,45 ml MeOH wurden titriert: 2,15 ml n/20-Thiosulfatlsg. pro 10 ml $Pb(OAc)_4$-Lsg. Dies entspricht 23,83 mg $Pb(OAc)_4$ pro 10 ml Lsg.

b) Bestimmung des Bleitetraacetat-Verbrauchs:

Es wurden 325 mg Ud-Chf.-Verbindung in 9 ml MeOH gelöst. Mit der benzolischen $Pb(OAc)_4$-Lsg. wurde anschließend auf 200 ml aufgefüllt.

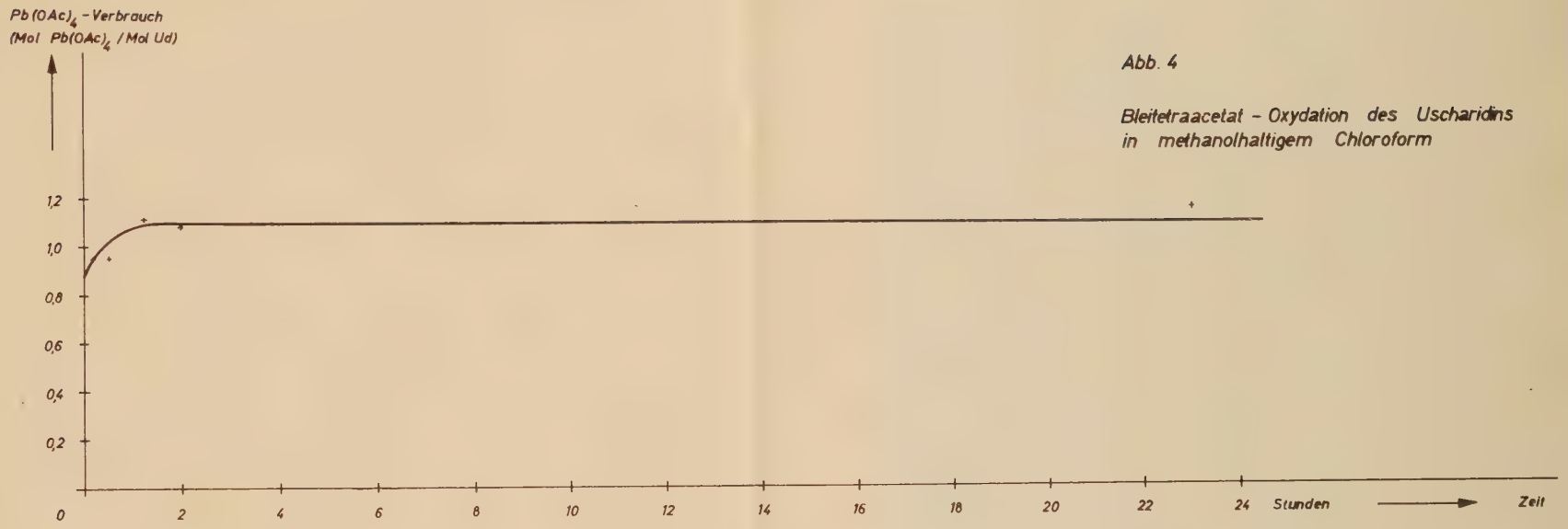


Abb. 4

Bleitetraacetat - Oxydation des Uscharidins in methanolhaltigem Chloroform

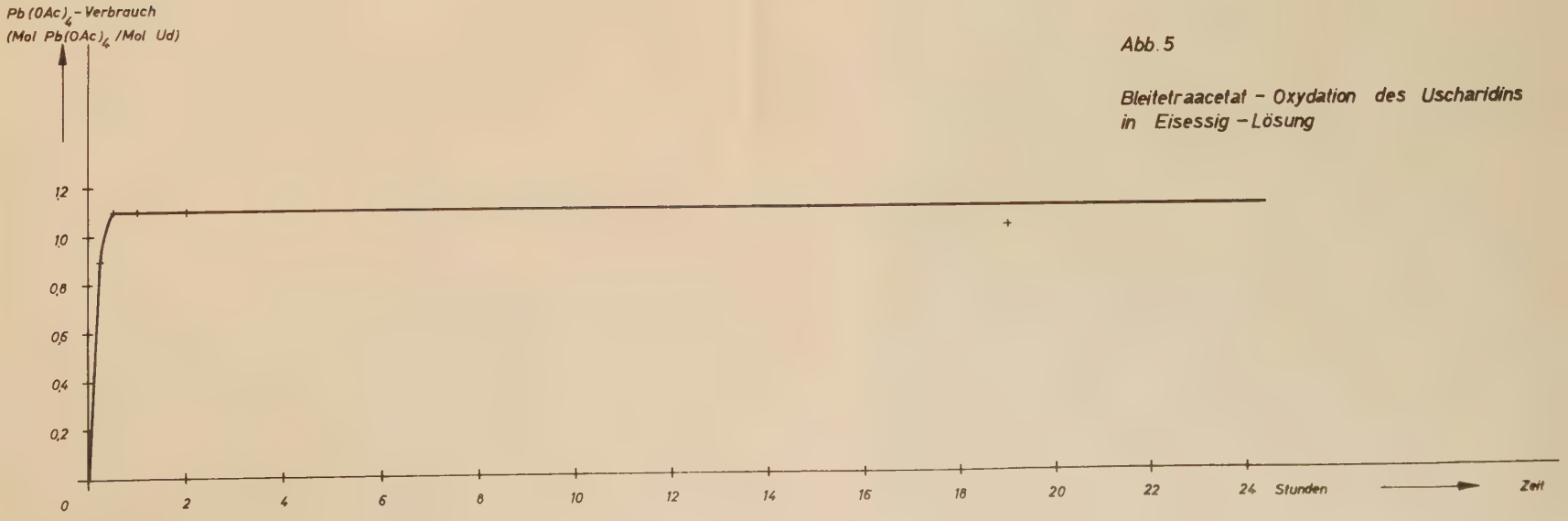


Abb. 5

Bleitetraacetat - Oxydation des Uscharidins in Eisessig - Lösung

b)

II.

Verbrauch (nach 15 Min.):

1,15 ml n/20-Thiosulfatlsg.
$\hat{=}$ 11,09 mg $Pb(OAc)_4$ = 0,025 mmol $Pb(OAc)_4$ pro 10 ml Reaktionslsg.

Somit hatte sich pro Mol Ud-Chf.-Verbindung ein Mol $Pb(OAc)_4$ umgesetzt.

E. II. 4. Präparativer Abbau in Benzol-Lösung.

Zu einer Lsg. von 310,0 mg Ud-Chf.-Verbindung in 9 ml MeOH fügten wir die Lsg. von 500 mg $Pb(OAc)_4$ in 200 ml Be.

Nach 15 Min. wurde mit 40 ml W. versetzt, durchgeschüttelt und vom ausgeschiedenen PbO_2 abfiltriert. Nach Abtrennen der wäßrigen Phase wurde die Be.-Lsg. noch zweimal mit je 25 ml W. gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Die schwach sauren Waschwasser (p_H = 5 - 6) gaben mit KEDDE-Reagens keine Reaktion. Nach Abdestillieren des Lsg.mittels i. V. bei 35 - 40° hinterblieben 238,8 mg eines schwach gelblichen Produkts, das zweimal aus Aceton/Äthanol umkristallisiert wurde und 82,0 mg weiße Kristalle lieferte (vgl. PChr. 6).

E. II. 5. Präparativer Abbau in Chloroform-Lösung.

Zu der Lsg. von 328,5 mg (= 0,51 mmol) Ud-Chf.-Verbindung (pchr. rein) in 9 ml MeOH und 150 ml Chf. fügten wir 500,0 mg $Pb(OAc)_4$ (= 1,13 mmol). Die orangefarbene Lsg. blieb 10 Min. im Dunkeln stehen, wurde dann mit 40 ml W. kräftig durchgeschüttelt um das

überschüssige $Pb(OAc)_4$ zu zerstören und vom entstandenen dunkelbraunen Bleidioxyd abfiltriert. Nach zweimaligem Waschen des Niederschlags mit je 10 ml Chf. wurden die vereinigten Filtrate von der schwach sauren (p_H = 4), wäßrigen Schicht abgetrennt und noch zweimal mit je 25 ml W. gewaschen. Die Waschwässer (p_H = 6) enthielten keine Herzgifte.

Die Chf.-Lsg. wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lsg.mittel im Rotationsverdampfer i. V. bei 30° abdestilliert. Den hinterbliebenen weißen Schaum nahmen wir in 20 ml Ac. auf, filtrierten von Ungelöstem ab und fügten 5 ml EtOH hinzu. Dann wurde i. V. bei 30 - 35° die Lsg. solange eingeengt bis sich farblose Kristalle abschieden, die abgesaugt, mit wenig EtOH gewaschen und im Vakuumexsiccator über Silicagel getrocknet wurden. Diese 188,2 mg Rohprodukt waren noch schwach verunreinigt, wie PChr. 6 zeigt. Sie wurden deshalb nochmals aus Ac./EtOH umkristallisiert und ergaben dann 159,0 mg farblose Kristalle, die herzgiftrein waren (PChr. 6). Fp. = 196 - 200°.

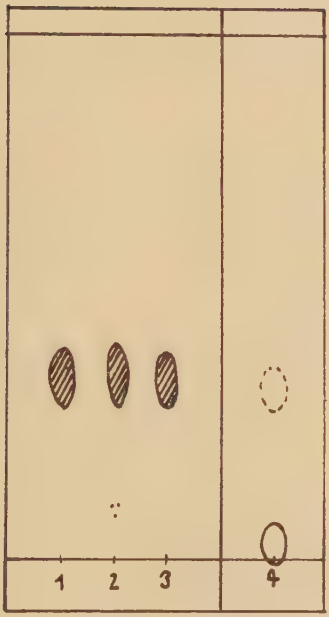
Stoffbilanz:

Eingesetzte Ud-Chf.-Verbindung:		328,5 mg (= 0,51 mmol)
Ausbeute an UdML:	Rohkristallisat:	188,2 mg (= 66,4 % d.Th.)
	Reinkristallisat:	159,0 mg (= 56,1 % d.Th.)
Mutterlaugen-Rückstände (insges.):		102,3 mg

Eigenschaften des UdML.

Das Methoxylakton löst sich sehr gut in Chf. und Mechl., mäßig in Ac.. In Petr., Hex., sowie Äth. und W. löst es sich kaum. In MeOH und EtOH ist es schwer löslich.

Das Umkristallisieren erfolgt aus Aceton/n-Hexan oder Aceton/Äthanol.



PChr. 6

System: Fmd./Be.
Laufzeit: 2 Std.

1 = Abbauprodukt des Ud
(mit $Pb(OAc)_4$-Be.-Lsg)
2 = UdML (Rohkristallisat)
3 = UdML (Reinprodukt)
4 = UdML-Lsg. erhitzt

UdML kristallisiert in Form von farblosen Plättchen, die bei 196 - 200° unter Zersetzung schmelzen.

Werden Lsgen. des UdML stärker erhitzt, so zersetzt es sich (siehe PChr. 6).

Für die PChr. eignet sich am besten das System Formamid/Benzol.

IR-Spektrum: Vgl. Abb. 1
UV-Spektrum: Vgl. Abb. 6 und 7

Analyse:

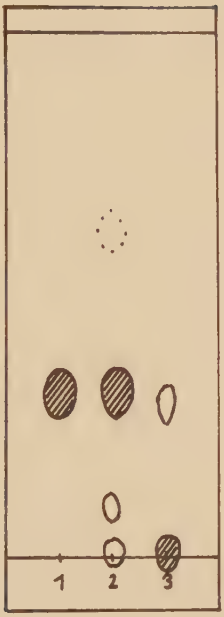
Die Substanz wurde hierzu 6 Stunden bei Raumtemperatur und 0,1 mm über Silicagel getrocknet.

Einwaage:	4,229 mg	
CO_2:	9,925 mg	C = 64,06 %
H_2O:	2,690 mg	H = 7,12 %
Theoretische Werte für $C_{30}H_{40}O_{10}$ (560,6)		C = 64,27 %
		H = 7,19 %

E. III. Perjodsäure-Abbau des Uscharidins nach A. ROHDEWALD (21).

338,0 mg Ud-Chf.-Verbindung wurden in 28 ml MeOH gelöst. Nach Zugabe von 632 mg $HJO_4 \cdot 2\ H_2O$ in 8,75 ml W. ließen wir das Reaktionsgemisch 7 Stunden im Dunkeln bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wurde mit 0,1 ml Äthylenglykol überschüssige Perjodsäure zerstört und bei 35 - 40° i. V. auf etwa 15 ml eingeengt. Die durch 8-maliges Ausschütteln mit je 25 ml Mechl. erhaltene organische Phase wurde mit 4 x 5 ml $NaHCO_3$-Lsg. extrahiert. Sie hinterließ nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Abziehen des Lsg.mittels bei 35 - 40° i. V. 36,7 mg Neutralteil. Dessen Zusammensetzung zeigen PChr. 7 und 8.

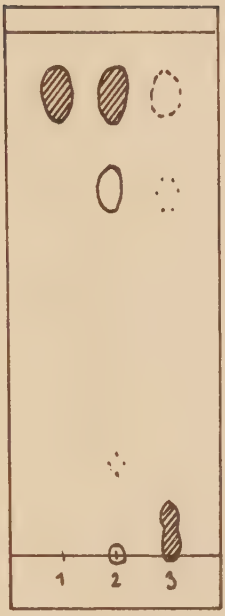
Der stark KEDDE-aktive Bicarbonat-Auszug wurde mit verdünnter HCl angesäuert. Nach 22-stündigem Stehen wurde 6-mal mit je 25 ml Mechl./MeOH (9 : 1) ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden nach Waschen mit 5 ml W. mit Na_2SO_4 getrocknet und bei 35 - 40° i. V. eingedampft: 248,7 mg (PChr. 7 und 8).



PChr. 7

System: Fmd./Be.

Laufzeit: 3 Std.



PChr. 8

System: Fmd./Be.-Chf. (1:1)

Laufzeit: 2,5 Std.

1 = UdML
2 = Neutraler Anteil der Ud-Perjodsäure-Oxydation in MeOH
3 = Saurer Anteil der Ud-Perjodsäure-Oxydation in MeOH

E. IV. Hydrolysenversuche am Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure-Methoxylakton.

E. IV. 1. Hydrolyse mit Kaliumhydrogencarbonat in wäßrig-methanolischer Lösung.

100,0 mg UdML wurden in 10 ml MeOH und 1,5 ml Ac. gelöst und mit 2 ml einer Lsg. von 100 mg $KHCO_3$ in 2 ml W. versetzt. Nach 70-stündigem Stehen wurde das Lsg.mittel bei 30 - 35° i. V. abdestilliert. UdML hatte sich vollständig umgesetzt (PChr. 9 und 10). Den Rückstand nahmen wir mit 2 ml W. auf. Die erhaltene wäßrige Lsg. wurde 5 mal mit je 5 ml Chf./EtOH (3:2) extrahiert. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Abziehen des Lsg.mittels bei 30 - 35° i.V. wurde der Rückstand in 4 ml EtOH gelöst. Bei Zutropfen von Äth. bildete sich ein weißer Niederschlag, der sich nur schwer filtrieren ließ. Wir erhielten 33,0 mg eines weißen, kristallinen Pulvers, das sich bei 158 - 164° zersetzte.

IR-Spektrum: Vgl. Abb. 2
UV-Spektrum: Vgl. Abb. 8

Analyse:

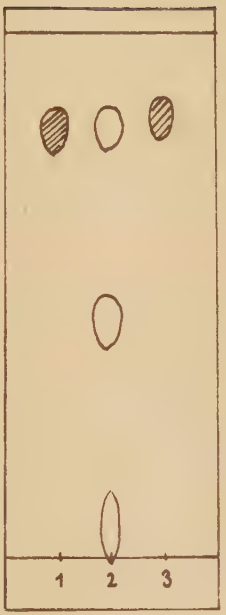
Die Substanz wurde hierzu 6 Stunden bei Raumtemperatur und 0,1 mm über Silicagel getrocknet.

Einwaage:	5,093 mg	
CO_2:	10,550 mg	C = 56,54 %
H_2O:	3,050 mg mit V_2O_5	H = 6,70 %

Theoretische Werte	
für $C_{29}H_{41}O_{12}K$ (620,7)	C = 56,11 %
(Dihydrat des K-Salzes der	H = 6,66 %
Ud-Aldehyd-Carbonsäure)	

PChr. 9

System: Fmd./Be.
Laufzeit: 2 Std.



PChr. 10

System: Okt./W.
Laufzeit: 19 Std.

1 = Reaktionsprodukt des UdML nach der Hydrolyse mit $KHCO_3$-Lösung

2 = Hydrolysenprodukt nach Ansäuern

3 = Ud-S

Die Analysenwerte stimmen am besten auf das Dihydrat des Kaliumsalzes der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure. Die geringe Abweichung des gefundenen C-Wertes vom theoretischen Wert erklärt sich wohl dadurch, daß sich das Hydrolysenprodukt nur schlecht umkristallisieren ließ, also nicht besonders rein vorlag.

Beim Ansäuern der erhaltenen Verbindung mit verdünnter H_2SO_4 entstand eine weiße Fällung. Sie wurde abgetrennt. Die wäßrige Lsg. wurde viermal mit je 20 ml Chf./MeOH (10:1) ausgeschüttelt. Nach Waschen der vereinigten Extrakte mit 3 ml W. und Trocknen mit Na_2SO_4 wurde im Rotationsverdampfer bei 30 - 35° i. V. das Lsg.mittel entfernt. Aus den PChr. 9 und 10 kann man ersehen, daß eine Reihe von Verbindungen entstanden sind, darunter auch UdML.

E. IV. 2. Umsetzung mit Magnesiumchlorid.

Magnesiumchlorid wurde als Ätherat eingesetzt.+ Es war dargestellt worden aus Mg-Spänen und Allylchlorid in absolut ätherischer Lösung (74).

E. IV. 2. A. Umsetzung des Ud-S mit $MgCl_2 \cdot (C_2H_5)_2O$.

Zur Lsg. von 5,0 mg Ud-S (pchr. rein) in 0,5 ml absolutem EtOH wurden 12,5 mg $MgCl_2 \cdot (C_2H_5)_2O$ in absolutem EtOH gefügt. Beim Stehenlassen bildeten sich weiße Flocken, wahrscheinlich Magnesiumhydroxyd. Eine Reaktion des Ud-S hatte aber nicht stattgefunden (PChr. 11).

E. IV. 2. B. Umsetzung des UdML mit $MgCl_2 \cdot (C_2H_5)_2O$.

10,0 mg pchr. reines UdML wurden in 1 ml Dioxan gelöst und mit der Lsg. von 10,0 mg $MgCl_2 \cdot (C_2H_5)_2O$ in 2 ml absolutem EtOH versetzt. Bereits nach viereinhalb Stunden konnten neben UdML zwei neue

+Für die Überlassung von $MgCl_2 \cdot (C_2H_5)_2O$ sei an dieser Stelle Herrn H. Engelhardt herzlichst gedankt.

Stoffe nachgewiesen werden (PChr. 12). Bei längerem Stehenlassen verstärkte sich der polarere Fleck. Völlig verschwanden allerdings UdML und die zweite Verbindung, auch bei kurzzeitigem Erhitzen auf dem Wasserbad, nicht. Das Hauptprodukt war nicht identisch mit Ctg (vgl. PChr. 11 und 12).

E. V. Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in Gegenwart höherer Alkohole.

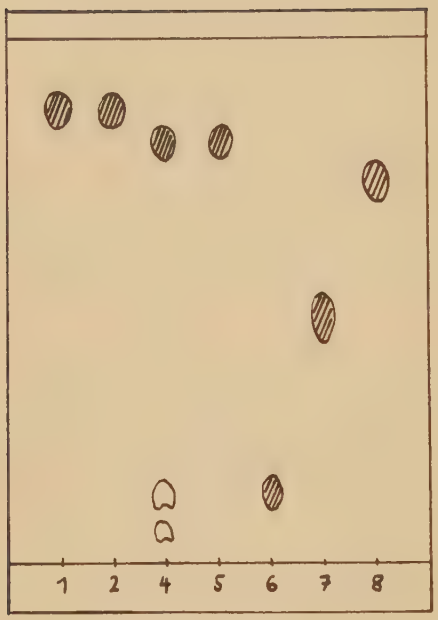
E. V. 1. Zusatz von Äthanol.

17 mg pchr. reines Ud-$CHCl_3$ wurden unter schwachem Erwärmen in 20 ml Chf., dem 0,75 ml absolutes EtOH zugefügt war, gelöst. Die Lsg. wurde mit 30 mg $Pb(OAc)_4$ versetzt, nach 15 Min. mit 3 ml W. gut durchgeschüttelt und vom PbO_2 abfiltriert. Die wäßrige Phase gab keine KEDDE-Reaktion und reagierte schwach sauer. Die Chf.-Lsg. wurde nach zweimaligem Waschen mit je 3 ml W. mit Na_2SO_4 getrocknet und i. V. eingedampft. Die pchr. Untersuchung ergab zwei Stoffe. Bei der schnellaufenden Verbindung muß es sich um das Äthoxylakton der Ud-Aldehyd-Carbonsäure handeln (vgl. PChr. 13).

E. V. 2. Zusatz von n-Butanol.

E. V. 2. A. Papierchromatographische Verfolgung des Reaktionsverlaufs.

Zur Lsg. von 6,2 mg Ud-Chf.-Verbindung (pchr. rein) in 5 ml Chf. unter Zusatz von 0,2 ml ButOH



PChr. 11

System: Okt./W.

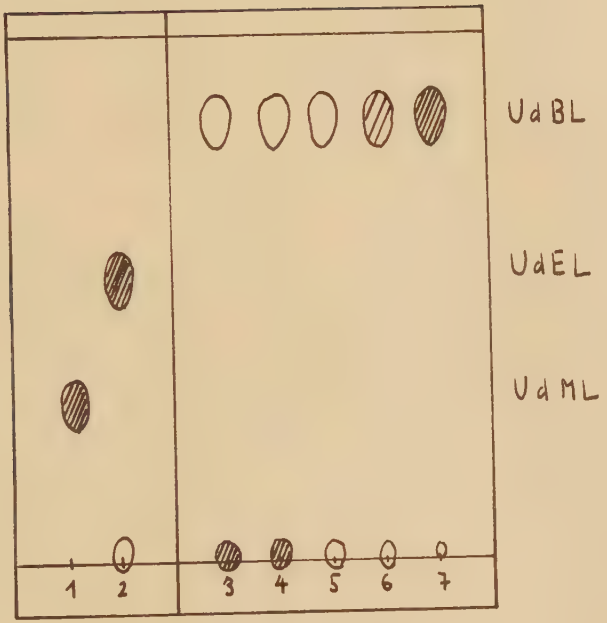
Laufzeit: 16 Std.

PChr. 12

System: Fmd./Be.-Chf. (1:1)

Laufzeit: 2,5 Std.

1 = Ud-S
2 = Ud-S nach 7-tägigem Stehen mit $MgCl_2$
3 = UdML " 4,5-std. " " "
4 = UdML " 5-tägigem " " "
5 = K-Salz der Ud-Aldehyd-Carbonsäure
6 = ENGELHARDT'sches Acetal
7 = Ctg
8 = Boraxsäure
9 = UdML



PChr. 13

System: Fmd./Be.
Laufzeit: 2 Std.

1 = UdML
2 = $Pb(OAc)_4$-Abbauprodukt des Ud in EtOH-haltig. Chf.
3 = $Pb(OAc)_4$-Abbau des Ud mit ButOH-Zusatz:
nach 10 Min.
4 = nach 20 Min.
5 = nach 1 Std.
6 = nach 5 Std.
7 = nach 24 Std.

wurden 13 mg $Pb(OAc)_4$ gegeben. Die Lsg. färbte sich orangegelb. In bestimmten Zeitabständen wurden Proben entnommen und pchr. getestet. Das Ergebnis zeigt PChr. 13.

E. V. 2. B. Präparativer Abbau.

Wir lösten 325,0 mg (= 0,5 mmol) pchr. reine Ud-Chf.-Verbindung in 15 ml ButOH und 300 ml Chf. unter schwachem Erwärmen. Die Lsg. wurde mit 500 mg $Pb(OAc)_4$ 15 Stunden im Dunkeln sich selbst überlassen und schließlich mit 40 ml W. durchgeschüttelt. Nach Abfiltrieren des gebildeten PbO_2 wurde die organische Phase noch 4-mal mit je 25 ml W. gewaschen bis zur neutralen Reaktion. Die Waschwässer enthielten keine Herzgifte. Nach der üblichen Aufarbeitung hinterblieben 229,1 mg Schaum (PChr. 14).

Die weitere Reinigung erfolgte durch AChr. an Kieselgel. Wie ein Vorversuch ergab ist Al_2O_3 wegen der hohen Substanzverluste weniger geeignet.

Adsorptionschromatographie von UdBL-Rohprodukt an Kieselgel.

Adsorptionsmittel:	11 g Kieselgel, Aktst. I
Säule:	Durchmesser: 8 mm
	Füllhöhe: 375 mm
Substanzmenge:	229 mg UdBL-Rohprodukt

Eluierung: Gradienteluierung

Mischkammer A	Hintere Kammer B
470 ml Chf.	----
150 ml Chf.	150 ml Chf./EtOAc 4:1
150 ml Chf./EtOAc 4:1	150 ml Chf./EtOAc 1:1
150 ml Chf./EtOAc 1:1	150 ml EtOAc
150 ml EtOAc	----
100 ml EtOAc/MeOH 10:1	----
50 ml MeOH	----

Es wurden Fraktionen zu je 17 ml entnommen.

Vor dem Einschlämmen in die Säule ließen wir das Kieselgel 15 Min. mit Chf. stehen, um die eingeschlossene Luft zu verdrängen und damit eine Blasenbildung bei der Säulenfüllung zu vermeiden.

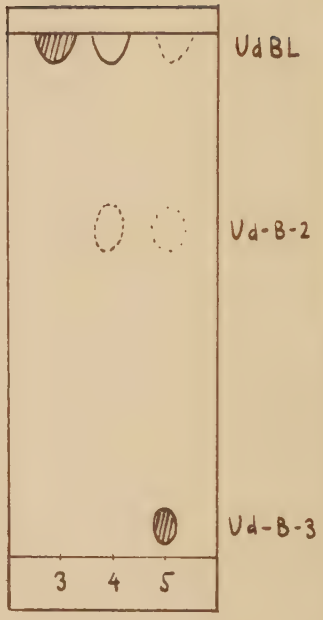
Die Substanz wurde gelöst in 2 ml Chf. auf die Säule aufgegeben.

Nachstehende Tabelle, sowie PChr. 14 und 15 zeigen die erfolgte Trennung:

Fraktionen	Menge (mg)	Herzgifte	Bemerkungen
1 - 33	31,0	----	Braune Schmieren, KEDDE-inaktiv
34 - 36	4,9	UdBL	amorph
37 - 52	127,9	UdBL	amorph
53 - 60	18,2	UdBL; (Ud-B-2)	amorph
61 - 80	53,1	(UdBL); (Ud-B-2); Ud-B-3	schmierig
	235,1 mg		

PChr. 14

System: Fmd./Be.
Laufzeit: 2 Std.



PChr. 15

System: Fmd./Chf.
Laufzeit: 5 Std.

1 = UdBL-Rohprodukt
2 = Fraktion 34 - 36
3 = " 37 - 52
4 = " 53 - 60
5 = " 61 - 80
6 = UdBL (rein)

Das Übergewicht von 6,1 mg dürfte von ausgewaschenem Kieselgel herrühren.

Die Fraktionen 37 - 52 enthielten weitgehend reines UdBL. Sie wurden dreimal aus Chf./Hex. und einmal aus Chf./ButOH umkristallisiert. Das erhaltene Kristallisat von 63,6 mg war herzgiftrein (PChr. 14).

Stoffbilanz:

Eingesetzte Ud-Chf.-Verbindung:		325,0 mg (= 0,5 mmol)
Ausbeute an UdBL:	Rohprodukt vor d. AChr.	229,1 mg
	Rohkristallisat nach der AChr.:	127,9 mg (= 42,4 % d.Th.)
	Reinkristallisat:	63,6 mg (= 21,1 % d.Th.)
Mutterlaugen-Rückstände:		60,4 mg

Eigenschaften des UdBL.

UdBL löst sich leicht in Chf. und Mechl., nur mäßig in Ac. und Be.. In MeOH, EtOH und ButOH ist es schwer löslich. Hex., Äth. und W. lösen UdBL praktisch nicht. UdBL zersetzt sich leicht.

Kristallform: Eckige Plättchen.
Schmelzpunkt: 170 - 172° unter Zersetzung.
IR-Spektrum: Vgl. Abb. 3
UV-Spektrum: Vgl. Abb. 9

Die Papierchromatographie erfolgt am besten im System Formamid/Benzol.

Analyse:

Hierzu wurde die Substanz 8 Stunden bei $80^{\circ}/0{,}1$ mm über Silicagel getrocknet.

Einwaage:	4,715 mg	
CO_2:	11,205 mg	C = 64,85 %
H_2O:	3,230 mg	H = 7,67 %

Theoretische Werte	
für $C_{33}H_{46}O_{10}$ (602,7)	C = 65,76 %
	H = 7,69 %

Der C-Wert liegt etwas tief. Wahrscheinlich hängt das mit der leichten Zersetzlichkeit des UdBL zusammen. Auf Grund seiner Eigenschaften und der anderen Ergebnisse des $Pb(OAc)_4$-Abbaus muß man jedenfalls annehmen, daß in dem erhaltenen Produkt das Butoxylakton vorliegt.

E. VI. Bleitetraacetat-Abbau des Uscharidins in reinem Chloroform.

10,0 mg Ud-Chf.-Verbindung wurden in 30 ml reinem Chf. unter schwachem Erwärmen gelöst und 22,0 mg $Pb(OAc)_4$ dazugegeben. Die hellgelbe Lsg. wurde im Dunkeln stehengelassen und in bestimmten Zeitabständen pchr. getestet (siehe PChr. 16 und 17).

Nach 3-tägigem Stehen wurde die Lsg. mit 1 ml W. durchgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet.

Wie ein danach angefertigtes Chromatogramm zeigt, hat sich das ursprüngliche Abbauprodukt bei der Aufarbeitung in eine unpolarere Substanz umgewandelt (PChr. 16).

PChr. 16

System: Fmd./Chf.
Laufzeit: 5 Std.

PChr. 17

System: Okt./W.
Laufzeit: 18 Std.

1 = Ud
2 = $Pb(OAc)_4$-Abbaulösung nach 10 Min.
3 = " " " 3 Std.
4 = " " " 21 Std.
5 = " " nach der Aufarbeitung

E. VII. Perjodsäure-Abbau des Calotropins.

E. VII. 1. Versuch zur Gewinnung eines Dicyclohexylammoniumsalzes.

Die Lsg. von 10,0 mg Ct-Chf.-Verbindung (pchr. rein) (= 0,015 mmol) in 0,5 ml MeOH wurde mit 42,0 mg $HJO_4 \cdot 2\ H_2O$ (= 0,095 mmol), gelöst in 2 ml W., versetzt und mit W. auf 20 ml aufgefüllt. Nach 20-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde durch Einleiten von SO_2 reduziert, mit festem $NaHCO_3$ auf p_H = 6 - 7 eingestellt und auf 5 ml eingeengt. Die Lsg. wurde mit 4 x 20 ml Mechl. ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden nach Trocknen mit Na_2SO_4 auf 3 - 4 ml eingeengt (Zusammensetzung siehe PChr. 18).

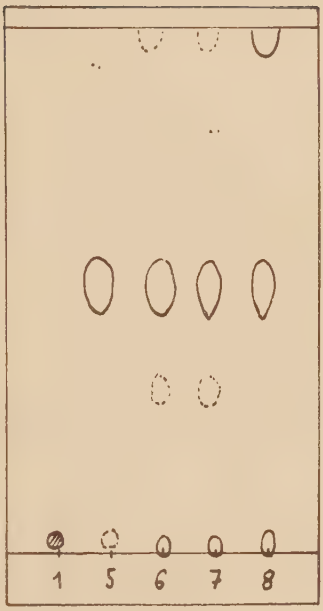
Zu der erhaltenen Lsg. fügten wir einen Tropfen W. und soviel Dicycl. bis sie schwach alkalisch reagierte (p_H = 8). Da keine Anzeichen einer Reaktion beobachtet wurden, verrieben wir das Gemisch mit Petr. und ließen über Nacht stehen. Es schied sich ein Niederschlag ab, der nach PChr. 19 Ctg darstellte.

E. VII. 2. Papierchromatographisches Verfolgen des Perjodsäureabbaus von Calotropin.

5,0 mg Ct-Chf.-Verbindung wurden in 0,25 ml MeOH gelöst. Dazu wurde eine Lsg. von 21,0 mg $HJO_4 \cdot 2\ H_2O$ in 0,5 ml W. gegeben. Den Verlauf des Abbaus kann man aus PChr. 20 ersehen.

PChr. 18

PChr. 19



PChr. 20

System: Fmd./Mechl.
Laufzeit: 2 Std.

System: Okt./W.
Laufzeit: 17 Std.

System: Fmd./Be.-Chf. (1:1)
Laufzeit: 2 Std.

1 = Ct
2 = Perjodsäure-Abbaulsg. des Ct
3 = " " " " , versetzt mit Dicycl.
4 = Ctg
5 = Perjodsäure-Abbaulsg. des Ct nach 15 Min.
6 = " " " " " 6 Std.
7 = " " " " " 24 Std.
8 = " " " " nach der Aufarbeitung

E. VIII. Bleitetraacetat-Abbau des Calotropins.

E. VIII. 1. Abbau in methanolhaltigem Chloroform.

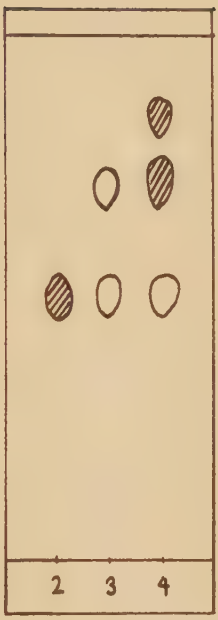
In die Lsg. von 5,0 mg Ct-Chf.-Verbindung in 3 ml Chf. unter Zusatz von 0,1 ml MeOH wurden 14 mg $Pb(OAc)_4$ eingetragen. Nach 10 Min. wurde mit 1 ml W. durchgeschüttelt, vom braunen PbO_2 abfiltriert und mit 1 ml W. gewaschen. Die wäßrige Schicht enthielt keine Herzgifte und reagierte schwach sauer. Die organische Phase lieferte nach Aufarbeitung 2,03 mg Substanz, die aber nicht einheitlich war (vgl. PChr. 21).

E. VIII. 2. Versuch zur Isolierung des Semicarbazons der Calotropin-Aldehyd-Carbonsäure.

32,0 mg Ct-Chf.-Verbindung (pchr. rein) wurden in 0,5 ml MeOH und 10 ml Chf. gelöst und mit 50,0 mg $Pb(OAc)_4$ 15 Stunden stehengelassen. Nach Zerstören des überschüssigen $Pb(OAc)_4$ mit 5 ml W. und der üblichen Aufarbeitung erhielten wir 17,3 mg Rückstand. Ctg war nicht entstanden. Der Rückstand wurde in 1,5 ml absolutem EtOH aufgenommen und mit alkoholischer Semicarbazidlsg. (dargestellt nach (75)) 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Stehen über Nacht schied sich ein feiner, weißer Niederschlag ab. Die pchr. Untersuchung zeigt, daß ein Umsatz mit dem Semicarbazid stattgefunden hatte und zwar waren drei neue Stoffe entstanden (PChr. 22). Die eine Verbindung war nach dem PChr. identisch mit Ctg. Von den beiden Hauptprodukten wies eines den gleichen R_F-Wert wie Ctg-Semicarbazon auf. Die polarste Verbindung ist vermutlich das Semicarbazon der Ct-Aldehyd-Carbonsäure.

PChr. 21

System: Fmd./Be.-Chf. (1:1)
Laufzeit: 2 Std.



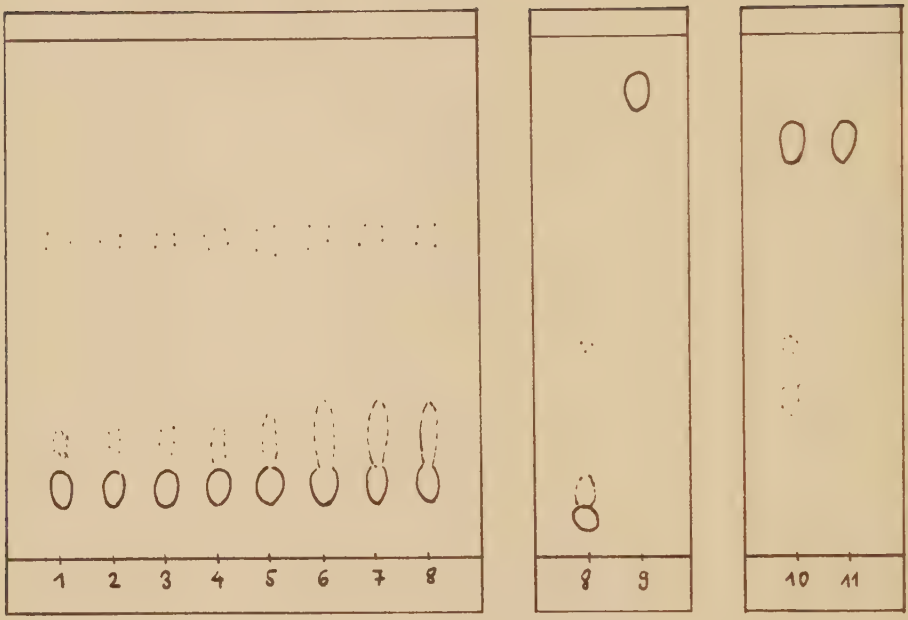
PChr. 22

System: Okt./W.
Laufzeit: 20 Std.

PChr. 23

System: Fmd./Chf.
Laufzeit: 3 Std.

1 = $Pb(OAc)_4$-Abbaulsg. des Ct
2 = Ctg
3 = Ctg umgesetzt mit Semicarbazid
4 = $Pb(OAc)_4$-Abbaulsg. des Ct umgesetzt mit Semicarbazid
5 = $Pb(OAc)_4$-Abbaulsg. des Ctg



PChr. 24

System: Fmd./Be.-Chf. (1:1)
Laufzeit: 2 Std.

PChr. 25

System: Fmd./Be.-Chf. (2:1)
Laufzeit: 3,5 Std.

PChr. 26

System: Okt./W.
Laufzeit: 18 Std.

$Pb(OAc)_4$-Abbaulsg. des Ctg:

1 = nach 10 Min. 2 = nach 20 Min. 3 = nach 30 Min.
4 = nach 45 Min. 5 = nach 1 Std. 6 = nach 4 Std.
7 = nach 6 Std. 8 = nach 23 Std.

9 = Ctg-Diacetat
10 = $Pb(OAc)_4$-Abbauprodukt des Ctg nach Hydrolyse mit $KHCO_3$-Lsg.
11 = Ctg-Säure-(19)

E. IX. Bleitetraacetat-Oxydation des Calotropagenins.

In die Lsg. von 3,0 mg pchr. reinem Ctg in 2 ml Chf., das 1o % MeOH enthielt, wurden 1o mg $Pb(OAc)_4$ eingetragen. Die orangegelbe Lsg. wurde in bestimmten Zeitabständen pchr. getestet (vgl. PChr. 23 und 24). Auch hier war bereits nach 10 Minuten eine Reaktion erfolgt. Eine einfache Acetylierung zum Ctg-Diacetat hatte jedoch nicht stattgefunden (siehe PChr. 25). Nach 23 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit 0,5 ml W. versetzt und wie üblich aufgearbeitet.

Zur Hydrolyse des Oxydationsproduktes wurde der Rückstand in 0,2 ml MeOH aufgenommen und mit 0,05 ml 5 %iger wäßriger $KHCO_3$-Lsg. stehengelassen. Nach einer Woche hatte sich zur Hauptsache ein stark polarer Stoff neu gebildet. (siehe PChr. 26).

E. X. Versuche zur Darstellung des Uscharidin-Dicarbonsäure-Dimethylesters.

E. X. 1. Perjodsäure-Abbau des Uscharidins in Dioxan.

216,0 mg (= 0,33 mmol) Ud-Chf.-Verbindung (pchr. rein) wurden in 6 ml Dioxan gelöst und mit 350,0 mg (= 1,54 mmol) $HJO_4 . 2\ H_2O$ in 2 ml W. versetzt. Die Reaktionslsg. wurde 24 Stunden im Dunkeln stehengelassen. Nach Abfiltrieren von ausgeschiedenen Jodsäurekristallen wurde die Lsg. bei 30 - 35° auf dem Wasserbad i. V. auf etwa die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingeengt und 4-mal mit je 30 ml Mechl./MeOH (99 : 1) ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte trockneten wir mit Na_2SO_4.

E. X. 2. Darstellung des Silbersalzes der Uscharidin-Dicarbonsäure.

Nach Einengen der Lsg. i. V. bei 30 - 35° bis fast zur Trockene wurde mit 18 ml MeOH (unter Zusatz einiger Tropfen W.) versetzt und von einigen ungelösten Flocken abfiltriert. Der p_H-Wert der Lsg. betrug etwa 3. Zum Filtrat tropften wir verdünntes Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion. Dabei trübte sich die Lsg. etwas. Sie wurde nun unter Rühren mit einer Lsg. von 200 mg Silbernitrat in 15 ml W. versetzt. Es entstand ein weißer, flockiger Niederschlag, der sofort durch ein hartes Filter abgenutscht und mit peroxyd-freiem Äth. gewaschen wurde. Nach kurzem Trocknen im Vakuumexsiccator über Silicagel erhielten wir 155,8 mg Silbersalz (62,7 % d. Th.).

Eigenschaften: Weißes Pulver, färbt sich schon bei kurzem Stehen an Licht braun. Zp. 177°.

E. X. 3. Umsetzung des Silbersalzes mit Methyljodid.

Das Silbersalz wurde sofort nach seiner Darstellung mit Methyljodid weiter umgesetzt. Dabei wandten wir verschiedene Reaktionsbedingungen an. Den Verlauf der Methylierung zeigen die PChr. 27 und 28.

E. X. 3. A. Umsatz ohne Lösungsmittel.

10,4 mg Silbersalz wurden mit 1 ml CH_3J im Dunkeln 20 Stunden stehengelassen. Das Gemisch wurde mit Aceton digeriert.

E. X. 3. B. Umsatz in Chloroform.

16,2 mg Silbersalz wurden in 5 ml Chf. suspendiert und mit 1 ml CH_3J versetzt. Nach 45-stündigem Stehen wurde von gebildetem AgJ abfiltriert.

E. X. 3. C. Umsatz in Methylenchlorid in der Kälte.

40,2 mg Silbersalz wurden in 5 ml Mechl. suspendiert und 17 Stunden mit 1 ml CH_3J stehengelassen.

E. X. 3. D. Umsatz in Methylenchlorid in der Wärme.

Zu 40,7 mg Silbersalz, suspendiert in 5 ml Mechl., wurde 1 ml CH_3J gegeben und 30 Min. auf dem Wasserbad am Rückfluß gekocht.

E. X. 3. E. Umsatz in Tetrachlorkohlenstoff.

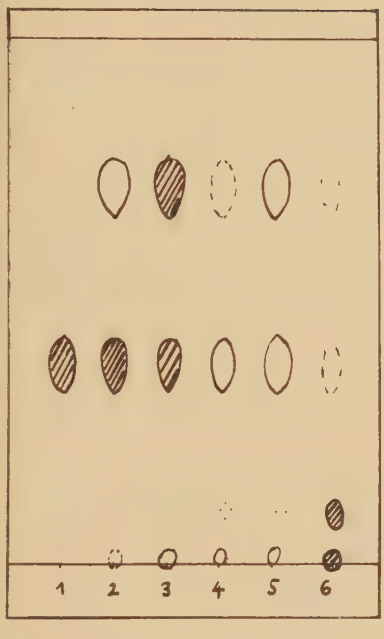
Die Suspension von 15,3 mg Silbersalz in 5 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde mit 1 ml CH_3J versetzt.

E. X. 3. F. Umsatz in Benzol.

11,5 mg Silbersalz wurden in 5 ml Be. suspendiert und mit 1 ml CH_3J 20 Stunden stehengelassen.

E. X. 3. G. Umsatz in Aceton.

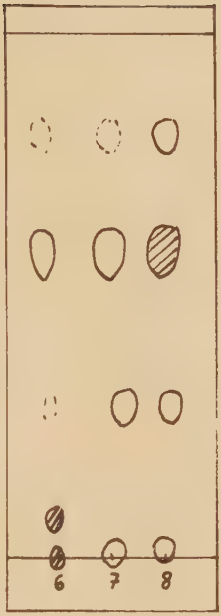
2o,4 mg Silbersalz wurden in 5 ml Ac. suspendiert und mit 1 ml CH_3J versetzt. Nach Abfiltrieren von ausgeschiedenem AgJ wurde die Lsg. bei 25 - 30° i. V. eingeengt.



PChr. 27

System: Fmd./Be.

Laufzeit: 2 Std.



PChr. 28

System: Fmd./Be.-Chf. (3:1)

Laufzeit: 2 Std.

PChr. 29

System: ButOH-EtOH-W. (4:1:5)

Laufzeit: 15 Std.

1 = UdMME

Umsatz des Silbersalzes der Ud-Dicarbonsäure mit CH_3J:

2 = ohne Verdünnungsmittel 3 = in Chf. 4 = in CCl_4

5 = in Be. 6 = in Ac.

7 = in Mechl. in der Kälte 8 = in Mechl., erwärmt.

9 = Perjodsäure-abbaulsg. des Ud + 2,4-DNPH

10 = 2,4-DNP der Glyoxylsäure.

E. XI. Umsatz der Uscharidin-Aldehyd-Carbonsäure mit salzsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung.

E. XI. 1. Perjodsäure-Abbau des Uscharidins in Tetrahydrofuran.

54,5 mg Ud-Chf.-Verbindung wurden in 5 ml THF gelöst. Nach Zusatz von 229 mg $HJO_4 \cdot 2\ H_2O$, in wenig W. gelöst, wurde in einem Meßkolben mit destilliertem W. auf 100 ml aufgefüllt. Die klare Lsg. blieb 20 Stunden im Dunkeln stehen. Dann wurde Jodsäure und überschüssige Perjodsäure durch Einleiten von SO_2 zerstört. Die Lsg. wurde mit festem $NaHCO_3$ auf $p_H = 6$ gebracht und im Rotationsverdampfer bei 35 - 45° auf etwa 1o ml eingeengt.

E. XI. 2. Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung.

Darstellung der 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung:
0,1 g 2,4-DNPH wurden mit 100 ml 2 n-HCl erwärmt und die Lsg. nach 20-stündigem Stehen filtriert.

Zur Abbaulsg. fügten wir 20 ml salzsäure 2,4-DNPH-Lsg. Die Lsg. trübte sich nach einiger Zeit. Beim Stehenlassen entstand ein gelber Niederschlag, der abfiltriert und 3-mal mit dest. W. gewaschen wurde. Anschließend wurde er im System n-Butanol/Äthanol/Wasser (4:1:5) mit dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Glyoxylsäure verglichen (PChr. 29). Es war kein 2,4-DNP der Glyoxylsäure entstanden.

Die als Vergleichspräparat benutzte Glyoxylsäure war durch Perjodsäure-Oxydation aus Weinsäure erhalten worden.

Ultraviolett-Spektren.

Zur Bestimmung des Butenolid-Maximums wurde das UdML in UV-Alkohol, gereinigt nach M. PESTEMER (76), gelöst. Auch zur Aufnahme des UV-Spektrums des K-Salzes der Ud-Aldehyd-Carbonsäure diente eine alkoholische Lösung.

Die Messung der Carbonyl-Absorption erfolgte beim UdML und UdBL dagegen in Chloroform, das durch adsorptive Filtration durch basisches Al_2O_3, Akt. St. I (69) gereinigt worden war.

Verwendet wurden Küvetten der Schichtdicke 10 mm.

Für die Berechnung des Butenolid-Maximums des Kalium-salzes der Ud-Aldehyd-Carbonsäure wurde das Dihydrat zugrunde gelegt.

Abb. 6

UV - Spektrum
des
Uscharidin - Aldehyd - Carbonsäure -
Methoxylaktons

(gemessen in Äthanol)

217 mμ: $\log \varepsilon = 4{,}20$

$c = 1{,}61 \cdot 10^{-2}$ mg/ml

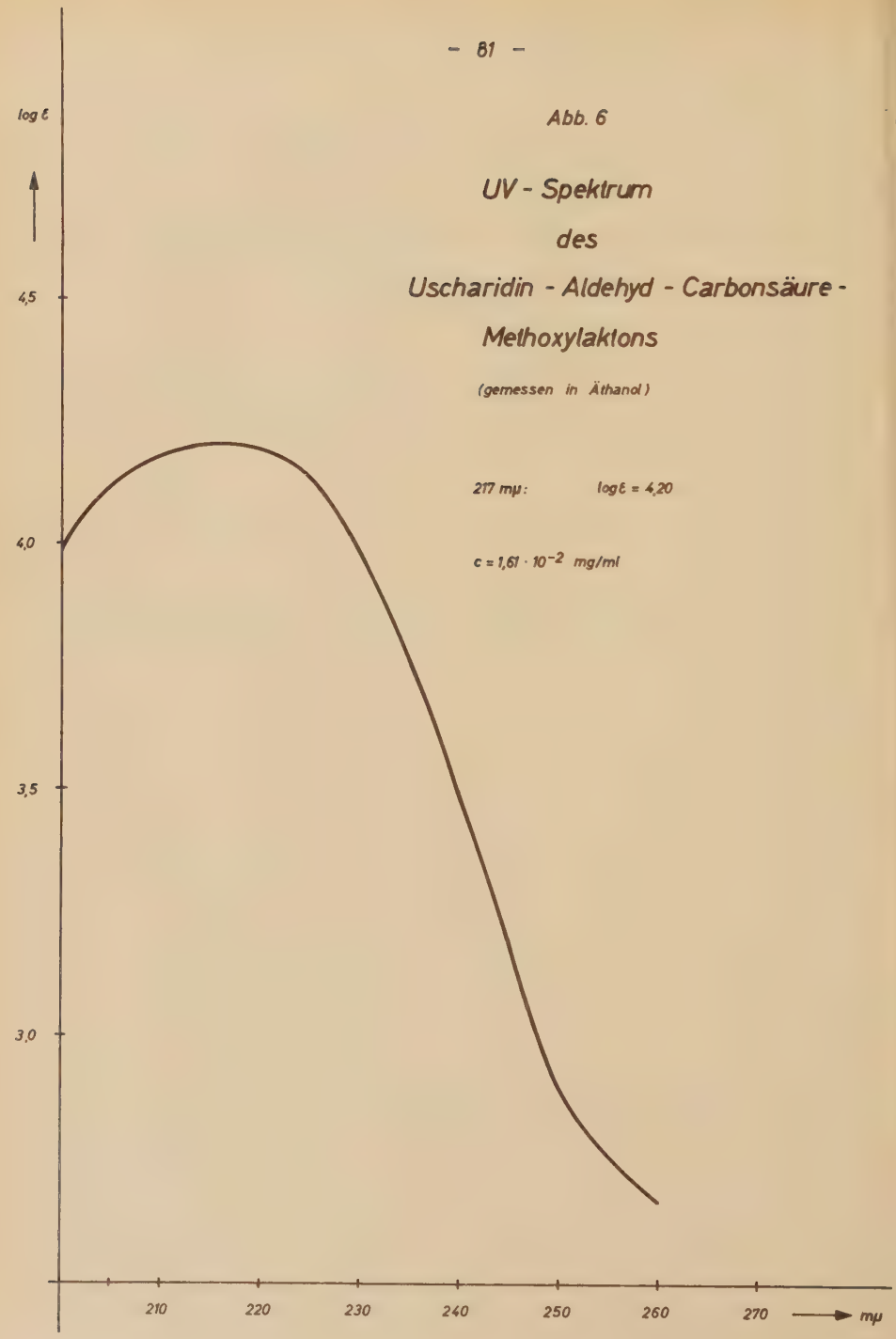


Abb. 7

UV - Spektrum des Uscharidin - Aldehyd - Carbonsäure - Methoxylaktons

(gemessen in Chloroform)

310 mμ: log ε = 1,60

c = 1,005 mg / ml

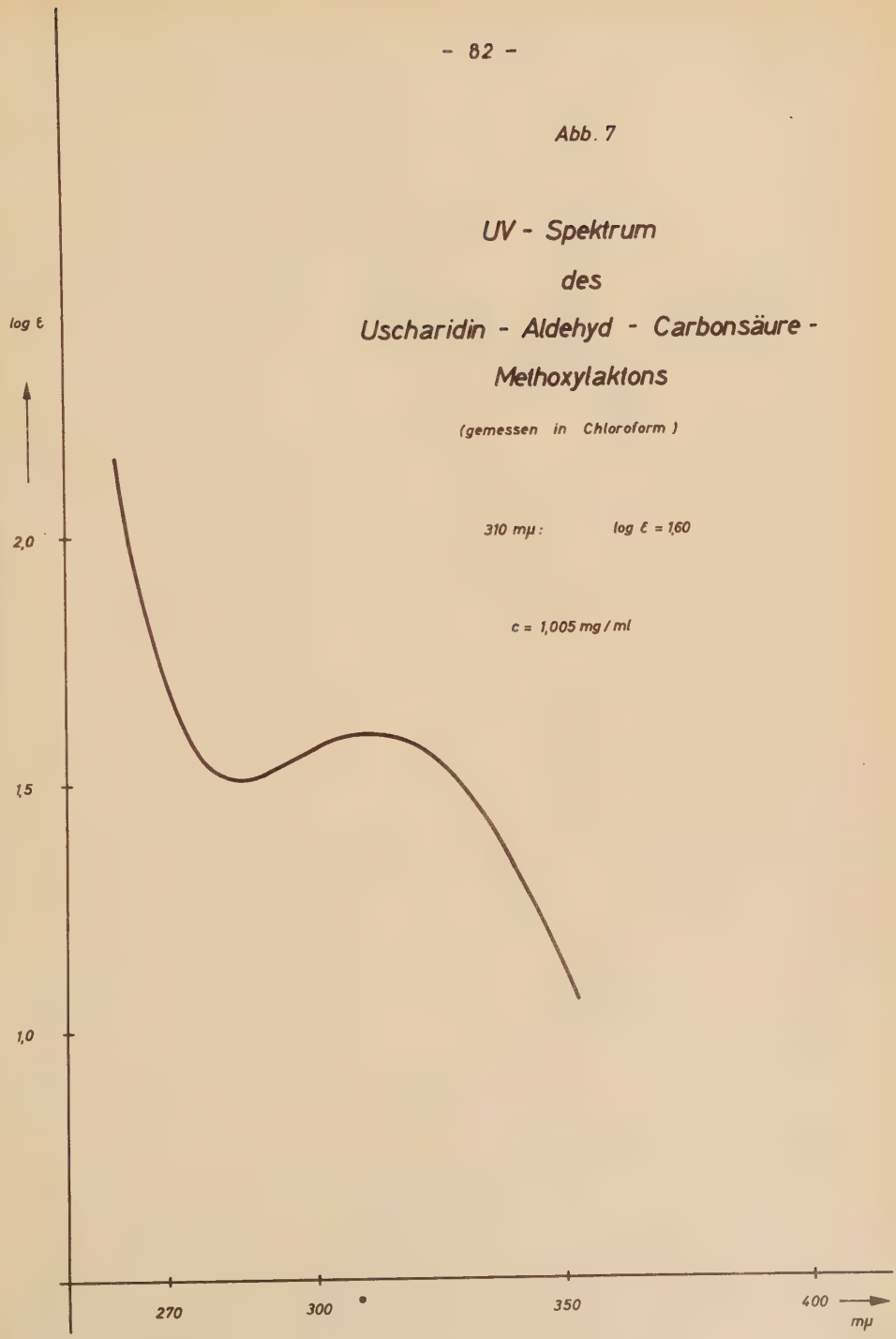


Abb. 8

UV - Spektrum des Kaliumsalzes der Uscharidin - Aldehyd - Carbonsäure

217 mμ : log ε = 4,19

300 mμ: log ε = 1,81

210 - 245 mμ: $c = 5{,}36 \cdot 10^{-2}$ mg/ml

245 - 360 mμ: $c = 5{,}36 \cdot 10^{-2}$ mg/ml

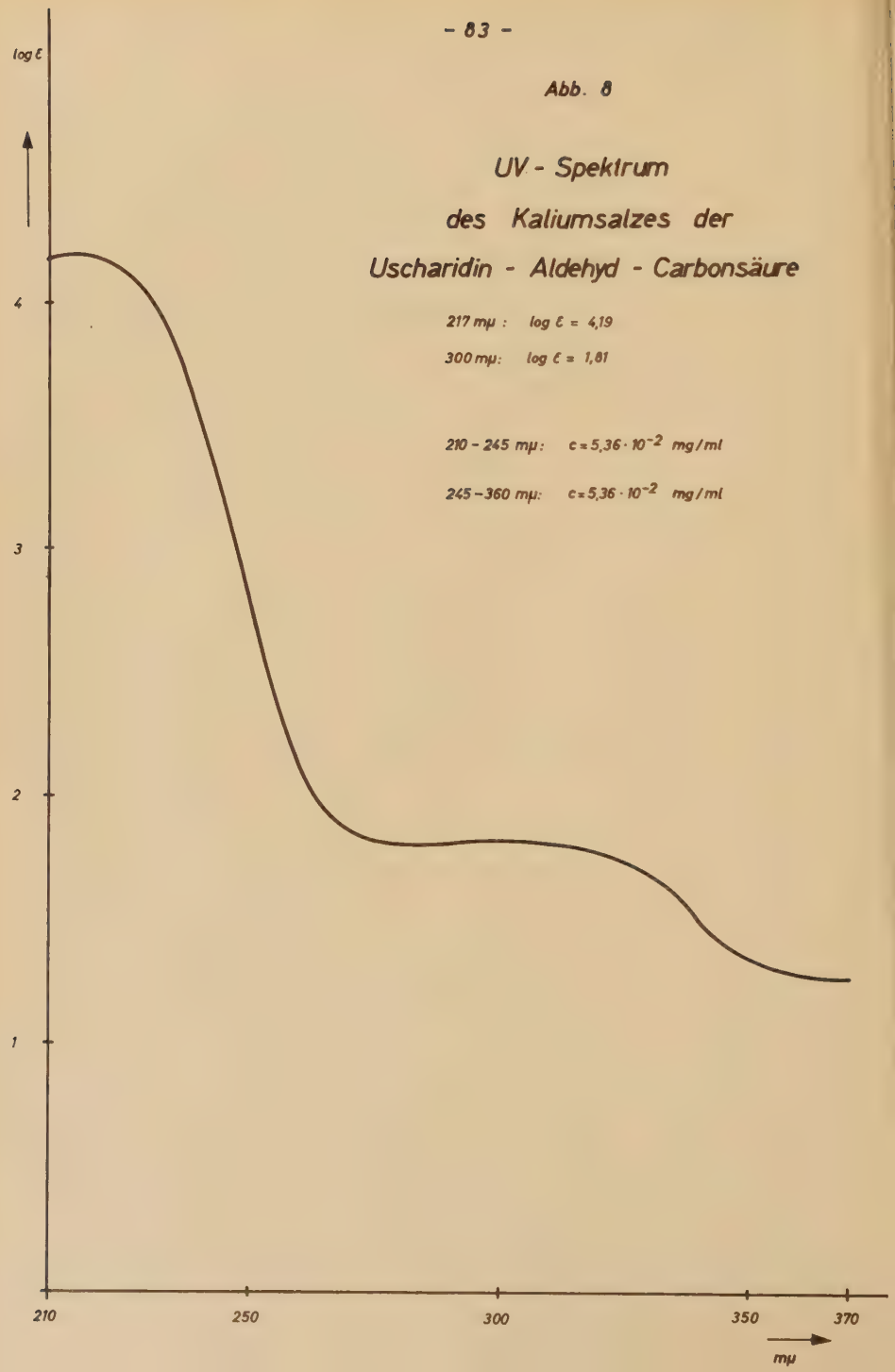


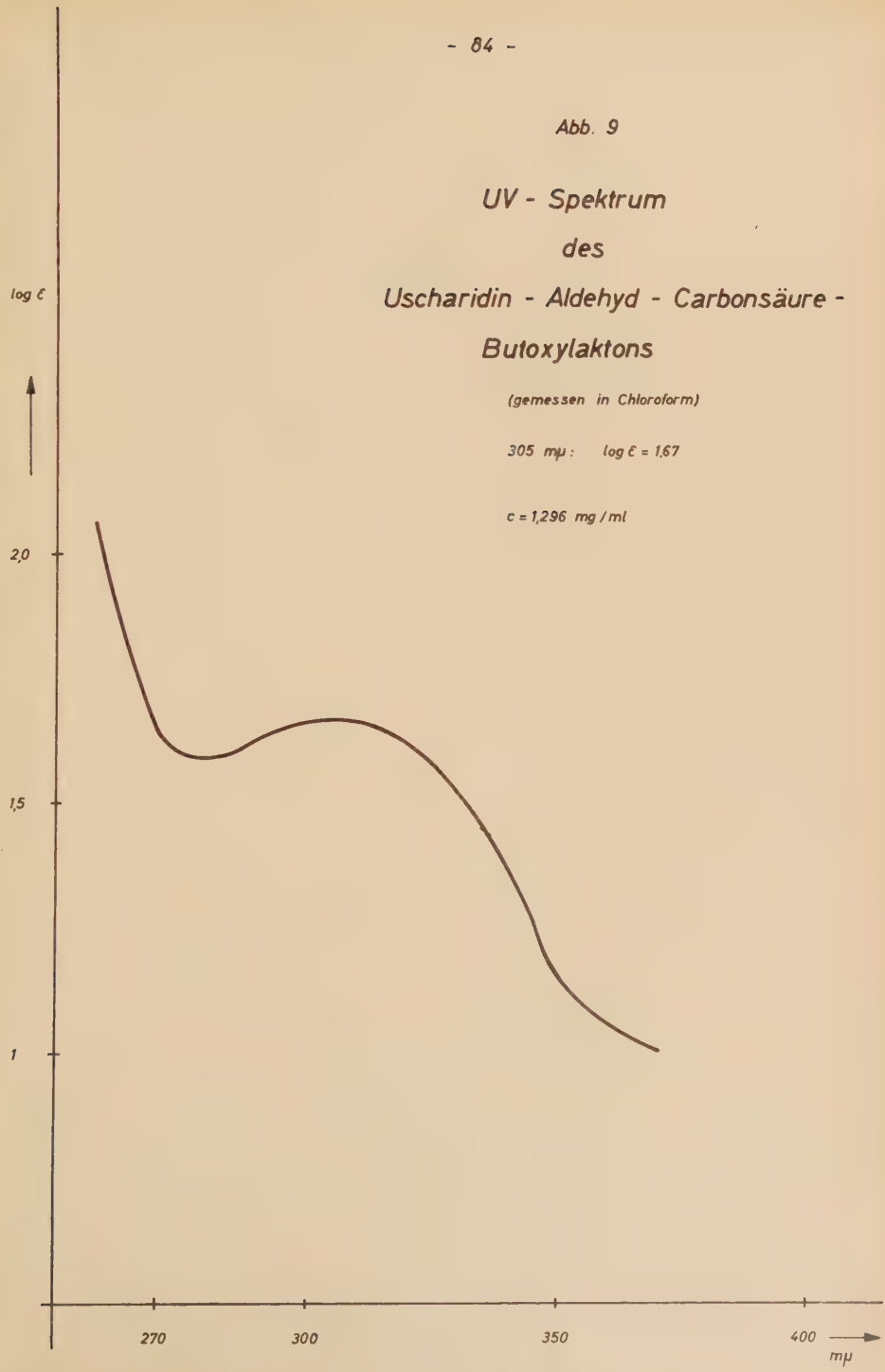
Abb. 9

UV - Spektrum des Uscharidin - Aldehyd - Carbonsäure - Butoxylaktons

(gemessen in Chloroform)

305 mμ: log ε = 1,67

c = 1,296 mg / ml



Literaturverzeichnis.

1) G. HESSE u. F. REICHENEDER,
Liebigs Ann. Chem. 526, 252 (1936).

2) G. HESSE, F. REICHENEDER u. H. Eysenbach,
Liebigs Ann. Chem. 537, 67 . (1938).

3) G. HESSE, H. EILBRACHT u. F. REICHENEDER,
Liebigs Ann. Chem. 546, 233 (1941).

4) G. HESSE u. K.W.F. BÖCKMANN,
Liebigs Ann. Chem. 563, 37 (1949).

5) G. HESSE, L.J. HEUSER, E. HÜTZ u. F. REICHENEDER,
Liebigs Ann. Chem. 566, 130 (1950).

6) G. HESSE u. H.W. GAMPP,
Chem. Ber. 85, 933 (1952).

7) G. HESSE u. G. LETTENBAUER,
Angew. Chem. 69, 392 (1957).

8) G. HESSE u. G. LETTENBAUER,
Liebigs Ann. Chem. 623, 142 (1959).

9) G. LETTENBAUER u. A. ZAMAN,
Liebigs Ann. Chem. 625, 140 (1959).

10) G. HESSE u. K. MIX,
Liebigs Ann. Chem. 625, 146 (1959).

11) G. HESSE, H. FASOLD u. W. GEIGER,
Liebigs Ann. Chem. 625, 157 (1959).

12) G. HESSE u. W. GEIGER
Liebigs Ann. Chem. 625, 161 (1959).

13) G. HESSE, W. GEIGER u. G. LETTENBAUER,
Liebigs Ann. Chem. 625, 167 (1959).

14) G. HESSE, H. HERTEL u. K. MIX,
Liebigs Ann. Chem. 625, 174 (1959).

15) W. GEIGER, G. HESSE, G. LETTENBAUER u. H. SCHILDKNECHT,
Naturwissensch. 44, 328 (1959).

16) G. HESSE,
Angew. Chem. 71, 223 (1959).

17) G. HESSE u. G. LUDWIG,
Liebigs Ann. Chem. 632, 158 (1960)

18) E. HÜTZ,
Dissertation München 1939.

19) H. KRAMB,
Dissertation Freiburg 1952 .

20) A. ROHDEWALD,
Diplomarbeit Erlangen 1954.

21) A. ROHDEWALD,
Dissertation Erlangen 1955.

22) K. MIX,
Diplomarbeit Erlangen 1955.

23) K. MIX,
Dissertation Erlangen 1958.

24) H. HERTEL,
Diplomarbeit Erlangen 1956.

25) G. LETTENBAUER,
Diplomarbeit Erlangen 1956.

26) G. LETTENBAUER,
Dissertation Erlangen 1958.

27) W. GEIGER,
Diplomarbeit Erlangen 1956.

28) W. GEIGER,
Dissertation Erlangen 1958.

29) H. FASOLD,
Diplomarbeit Erlangen 1957.

30) G. LUDWIG,
Diplomarbeit Erlangen 1958.

31) G. LUDWIG,
Dissertation Erlangen 1960.

32) F. BRUNNER,
Diplomarbeit Erlangen 1959.

33) F. BRUNNER,
Dissertation Erlangen 1961.

34) E. v. HARSDORF,
Diplomarbeit Erlangen 1960.

35) T. REICHSTEIN,
Angew. Chem. 74, 887 (1962).

36) S. RAJAGOPALAN, Ch. TAMM u. T. REICHSTEIN,
Helv. chim. Acta 38, 1809 (1955).

37) A. HUNGER u. T. REICHSTEIN,
Helv. chim. Acta 35, 1073 (1952).

38) J. E. HODGE u. C. E. RIST,
J. Amer. chem. Soc. 75, 316 (1953).

39) J. E. HODGE u. B. E. FISHER,
Chem. Engng. News 32, 1436 (1954).

40) F. WEYGAND, H. SIMON u. W. BITTERLICH,
sowie J. E. HODGE u. B. E. FISHER,
Tetrahedron 6, 123 (1959).

41) G. HESSE u. K. MIX,
Chem. Ber. 92, 2427 (1959).

42) R. CRIEGEE,
Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 26o (1931).

43) R. CRIEGEE, L. KRAFT u. B. RANK,
Liebigs Ann. Chem. 507, 159 (1933).

44) L. MALAPRADE,
Bull. soc. chim. (5) 1, 833 (1934).

45) E. BAER,
J. Amer. chem. Soc. 62, 1597 (1940).

46) L. S. LEVITT,
J. org. Chemistry 20, 1297 (1955).

47) R. CRIEGEE, E. HÖGER, G. HUBER, P. KRUCK, F. MARKTSCHEFFEL
u. H. SCHELLENBERGER,
Liebigs Ann. Chem. 599, 81 (1956).

48) R. CRIEGEE,
Angew. Chem. 70, 173 (1958).

49) R. CRIEGEE,
Angew. Chem. 53, 321 (1940).

50) R. CRIEGEE u. E. BÜCHNER,
Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 563 (1940).

51) C. F. HUEBNER, S. R. AMES u. E. C. BUBLE,
J. Amer. chem. Soc. 68, 1621 (1946).

52) P. FLEURY,
Bull. soc. chim. France 1955, 1126.

53) H. A. STAAB,
Einführung in die theoretische organische Chemie,
1. Auflage, S. 689;
Verlag Chemie (1959).

54) Spektrensammlung des Instituts für organische Chemie
der Universität Erlangen - Nürnberg.
(Die betreffenden Spektrennummern sind jeweils angegeben).

55) W. W. THOMAS,
Dissertation Marburg 1939.

56) H. ENGELHARDT,
Privatmitteilung.

57) G. WOHLLEBEN,
Angew. Chem. 67, 741 (1955).

58) F. BRUNNER,
Privatmitteilung.

59) G. CAINELLI, M. Lj. MIHAILOVIC, D. ARIGONI u. O. JEGER,
Helv. chim. Acta 42, 1124 (1959).

60) K. HEUSLER, J. KALVODA, Ch. MEYSTRE, P. WIELAND, G. ANNER
u. A. WETTSTEIN,
sowie G. CAINELLI, D. ARIGONI u. O. JEGER,
Exper. 16, 21 (1960).

61) H. IMMER, M. Lj. MIHAILOVIC, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI u.
O. JEGER,
Exper. 16, 530 (1960).

62) G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER,
J. KALVODA, M. LJ. MIHAILOVIC, K. SCHAFFNER, A. WETTSTEIN,
Helv. chim. Acta 44, 186 (1961).

63) H. IMMER, M. Lj. MIHAILOVIC, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI u.
O. JEGER,
Helv. chim. Acta 45, 753 (1962).

64) T. R. WATSON u. S. E. WRIGHT,
Austral. J. Chem. 10, 79 (1957);
Chem. Abstr. 51, 10550 b (1957).

65) R. G. COOMBE u. T. R. WATSON,
Proc. chem. Soc. (London) 1962, 214.

66) L. J. BELLAMY,
The Infra-red Spectra of Complex Molecules,
2nd edition, Methuen-Wiley,
London - New York 1958/59.

67) J. E. BUSH u. D. A. H. TAYLOR,
Biochem. J. 52, 643 (1952).

68) T. REICHSTEIN u. O. SCHINDLER,
Helv. chim. Acta 34, 108 (1951).

69) G. WOHLLEBEN,
Angew. Chem. 67, 741 (1955)
68, 752 (1956).

70) Inorganic Syntheses,
Vol. I, S. 47;
McGraw-Hill Book Company, Inc.
New York & London 1939.

71) R. C. HOCKETT, M. T. DIENES u. H. E. RAMSDEN,
J. Amer. chem. Soc. 65, 1474 (1943).

72) J. P. CORDNER u. K. H. PAUSACKER,
J. chem. Soc. (London) 1953, 102.

73) J. M. KOLTHOFF u. E. B. SANDELL,
Textbook of Quantitative Inorganic Analysis,
S. 619;
London - Macmillan & Co Ltd. 1950.

74) J. MEISENHEIMER, E. PIPER, H. LANGE,
Z. anorg. Ch. 147, 335 (1925).

75) L. GATTERMANN u. H. WIELAND,
Die Praxis des organischen Chemikers,
38. Auflage, S. 123;
Walter de Gruyter, Berlin 1958.

76) M. PESTEMER,
Angew. Chem. 63, 416 (1951).

L e b e n s l a u f

Am 17. August 1930 wurde ich in Nürnberg als Tochter des Oberstudienrats Karl Freiherr von Harsdorf geboren. Von 1937 - 1941 besuchte ich die Volksschule in Nürnberg. Im Herbst 1941 trat ich in die Städtische Mädchenoberrealschule Nürnberg ein, an der ich im Juni 1950 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1950/51 begann ich das Studium der Chemie an der Universität Erlangen. Hier legte ich im Wintersemester 1954 die Diplom-Chemiker-Vorprüfung und im Wintersemester 1958 den mündlichen Teil der Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Nach Abschluß der Diplomarbeit als Mitarbeiterin von Herrn Professor Dr. G. HESSE erhielt ich am 14. Mai 1960 mein Diplomzeugnis ausgestellt.

Fotodruck

— Wiltrud Hogl, Erlangen Brüxer Straße 9, Telefon 1636 —